





# TERAPÉUTICA *en* MEDICINA INTERNA

**Tomo 1**

**QUINTA  
EDICIÓN**

*Editor*

**José Agustín Caraballo-Sierra**

MD, PhD, Internista. Profesor de Medicina

Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela



Universidad de Los Andes  
Consejo de Publicaciones  
Colección Ciencias de la Salud  
Serie Medicina

**Terapéutica en medicina interna**  
**Tomo I**

*Editor:*

**José Agustín Caraballo-Sierra**  
agustincaraballo@yahoo.com  
joseagustincs@gmail.com

Colección: Ciencias de la Salud

Serie: Medicina

1ª edición. 1991

2ª edición. 1995

3ª edición. 2004

4ª edición. 2016

5ª edición. 2023

Reservados todos los derechos  
© José Agustín Caraballo-Sierra

*Diseño editorial:*

Reinaldo Sánchez Guillén  
vandrakor@gmail.com



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

Mi especial agradecimiento al profesor Mario Patiño Torres.  
Gracias a su notable liderazgo y energía, se logró fusionar en un texto  
a los mejores especialistas de Venezuela, para ofrecer en cada capítulo  
un extracto de los aspectos más actualizados y basados en evidencia  
científica de cada especialidad.

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

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

—HARVEY CUSHING (1869-1939)

# CONTENIDO

---

## TOMO 1

Colaboradores • 8

Prólogo • 12

### Sección Uno - HEMATOLOGÍA

1. Síndrome anémico • 14
2. Anemia hemolítica • 31
3. Aplasia medular • 47
4. Leucemias agudas • 63
5. Leucemia mieloide crónica • 75
6. Leucemia linfocítica crónica • 87
7. Mieloma múltiple • 102
8. Linfoma de Hodgkin • 121
9. Linfoma no Hodgkin • 135
10. Púrpura trombocitopénica inmune • 150
11. Enfermedades hemorrágicas hereditarias • 161
12. Síndrome mielodisplásico • 181
13. Transfusión de componentes sanguíneos • 194

### Sección Dos - GASTROENTEROLOGÍA

14. Hepatitis vírica • 203
15. Cirrosis hepática • 214
16. Ascitis • 224
17. Litiasis biliar • 234
18. Pancreatitis aguda • 239
19. Absceso hepático amebiano • 251
20. Enfermedades hepáticas en el embarazo • 257
21. Enfermedades del esófago • 273
22. Enfermedad por úlcera péptica • 291
23. Síndrome diarreico • 303
24. Síndrome de intestino irritable • 314
25. Estreñimiento • 322
26. Diverticulosis del colon • 335
27. Enfermedad de Crohn • 341
28. Colitis ulcerosa • 349

### Sección Tres - NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

29. Cefaleas • 358
30. Epilepsia en adolescentes y adultos • 383
31. Enfermedad cerebrovascular isquémica • 401
32. Miastenia gravis • 414
33. Temblores • 421
34. Enfermedad de Parkinson y síndrome parkinsoniano • 428

35. Trastorno mental y del comportamiento debido al consumo de alcohol • 437
36. Trastorno neurocognitivo mayor (Demencia) • 454
37. Trastornos afectivos • 477
38. Trastornos esquizofrénicos • 488
39. Trastornos de ansiedad • 501
40. Trastornos por síntomas somáticos • 507
41. Trastornos disociativos • 514

### Sección Cuatro - ENDOCRINOLOGÍA

42. Estados hipertiroideos • 521
43. Hipotiroidismo • 533
44. Bocio simple • 541
45. Tiroiditis • 545
46. Carcinoma y nódulo solitario de la glándula tiroides • 550
47. Enfermedades de la glándula paratiroides • 556
48. Hiperfunción corticosuprarrenal • 566
49. Insuficiencia suprarrenal • 577
50. Diabetes insípida • 587
51. Obesidad • 592
52. Dislipidemias • 603
53. Diabetes mellitus • 618
54. Amenorreas e hirsutismo • 658
55. Síndrome climatérico y menopausia • 672
56. Hipogonadismo masculino • 677

### Sección Cinco - INFECTOLOGÍA

57. Fiebre de origen desconocido • 684
58. Infecciones en el paciente neutropénico • 697
59. Estado de choque (*shock*) • 705
60. Infecciones por estafilococos • 719
61. Infecciones por estreptococos • 727
62. Infección por pseudomonas • 735
63. Infecciones por gérmenes anaeróbicos • 739
64. Fiebre tifoidea • 746

Abreviaturas • 750

Índice alfabético • 754

# CONTENIDO

---

## TOMO 2

### Sección Cinco - INFECTOLOGÍA

65. Meningitis infecciosa • 784
66. Infección del tracto urinario • 794
67. Brucelosis • 804
68. Leptospirosis • 809
69. Tuberculosis • 813
70. Lepra (enfermedad de Hansen) • 830
71. Malaria (paludismo) • 842
72. Toxoplasmosis • 851
73. Leishmaniasis visceral o Kala-Azar • 861
74. Esquistosomiasis • 868
75. Micosis profundas • 876
76. Infecciones de transmisión sexual • 890
77. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida • 906
78. Enfermedades producidas por virus • 917
79. Mononucleosis infecciosa • 935
80. Parasitosis intestinal • 940
81. Cefalosporinas • 954
82. Aminoglucósidos • 958
83. Trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) • 965
84. Terapia antimicrobiana • 970
85. Enfermedad por Coronavirus • 987

### Sección Seis - DERMATOLOGÍA

86. Leishmaniasis tegumentaria americana • 1005
87. Acné • 1011
88. Escabiosis, pediculosis y larva *migrans* cutánea • 1019
89. Psoriasis • 1029
90. Micosis superficiales y subcutáneas • 1043
91. Infecciones de la piel • 1058
92. Pénfigo • 1062
93. Eritema multiforme • 1068
94. Lupus eritematoso cutáneo • 1074
95. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica • 1084

### Sección Siete - NEFROLOGÍA

96. Nefropatías glomerulares • 1091
97. Insuficiencia renal aguda • 1100
98. Enfermedad renal crónica • 1110
99. Síndrome nefrótico • 1121
100. Litiasis renal • 1125
101. Nefritis intersticial • 1136

102. Pielonefritis crónica • 1141
103. Nefropatía en el embarazo • 1145

### Sección Ocho - REUMATOLOGÍA

104. Artritis reumatoide • 1152
105. Lupus eritematoso sistémico • 1165
106. Esclerosis sistémica • 1183
107. Miopatía inflamatoria • 1191
108. Osteoporosis • 1199
109. Síndrome vasculítico • 1213
110. Dorsolumbalgias • 1227
111. Reumatismo de partes blandas • 1234
112. Fibromialgia • 1244
113. Hiperuricemia y gota • 1250
114. Estados de hipercoagulabilidad • 1259
115. Emergencias reumatológicas • 1271

### Sección Nueve - NEUMONOLOGÍA

116. Asma • 1281
117. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica • 1288
118. Cáncer pulmonar • 1299
119. Derrame pleural • 1306
120. Neumonías • 1321

### Sección Diez - CARDIOLOGÍA

121. Hipertensión arterial sistémica • 1339
122. Cardiopatía isquémica • 1353
123. Enfermedad de chagas (miocardiopatía chagásica) • 1368
124. Insuficiencia cardíaca crónica • 1377
125. Fiebre reumática aguda • 1390
126. Endocarditis infecciosa • 1395
127. Arritmias cardíacas • 1405
128. Pericarditis • 1425
129. Trombosis venosa profunda de los miembros inferiores • 1434
130. Tromboembolismo pulmonar • 1443
131. Enfermedad arterial periférica • 1452
132. Terapia antitrombótica • 1465
133. Calcioantagonistas • 1482
134. Cardiopatía en el embarazo • 1486
135. Miocardiopatías • 1495

Anexos. Antibióticos/antimicrobicos/antivirales • 1512

Abreviaturas • 1514

Índice alfabético • 1518

# COLABORADORES

**Acosta-Aranzazu Leticia.** Médico dermatólogo. Profesora, Universidad de Buenos Aires. Hospital José de San Martín, Buenos Aires, Argentina. Profesora de postgrado de Medicina Interna, Hospital Luis Razetti, Barcelona, Anzoátegui.

**Acuña-Izcaray Agustín Alejandro.** Médico neumólogo. Jefe de Neumología del Hospital Universitario de Caracas. Profesor de neumología, Universidad Central de Venezuela.

**Agostini-Landaeta María Isabel.** Médico internista-endocrinólogo-enfermedades metabólicas. Profesora de endocrinología de la Universidad Central de Venezuela.

**Aguirre-Betancourt Lilian José.** Médico cardiólogo-ecocardiografista. Profesora de cardiología, Universidad Central de Venezuela.

**Albarracín-Sánchez Zaida Lorena.** Médico internista-gastroenterólogo. Eldercare and Palliative Medicine/Hospice at The Permanente Medical Group in Sacramento. California. EE.UU.

**Aldana-Delgado Leyda J.** Médico gastroenterólogo. Profesora de gastroenterología, Universidad Central de Venezuela.

**Ball de Picón Elizabeth.** Médico dermatólogo. Profesora de dermatología, Universidad Central de Venezuela.

**Baptista-Troconis Trino José.** Médico psiquiatría-especialista en análisis transaccional. Profesor emérito de fisiología, Universidad de Los Andes. Mérida.

**Basanta-López Victoria Estefanía.** Médico internista. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Betancourt de Adames Luisa (†).** Médico Internista-reumatólogo. Exprofesora de la Universidad de Los Andes. Mérida.

**Bettioli-Menegaldo Adrianna A.** Médico internista. Profesora, Universidad de Los Andes. San Cristóbal, Táchira.

**Bonelli-Natera Andrea Alejandra.** Médico internista. Profesora de medicina-terapéutica, Universidad Central de Venezuela.

**Bouchard Morella.** Médico internista-inmunólogo clínico. Instituto de Inmunología Clínica. Profesora de inmunología, Universidad de Los Andes. Mérida.

**Bravo-Acosta María Olga.** Médico internista-neumólogo. Profesora de la Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro, Falcón.

**Calatroni María Inés.** Médico internista-infectólogo. Jefe de la cátedra de clínica médica y terapéutica. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Caldera Jocays del Valle.** Médico infectólogo-micólogo. Profesora de postgrado y de microbiología, Universidad Central de Venezuela.

**Calebotta Adriana.** Médico dermatólogo-sifilógrafo. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Camejo-Ávila Natasha Andreína.** Bioanalista-maestría en microbiología básica. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Altos de Pipe, Miranda.

**Caraballo-Sierra José Agustín.** Médico internista PhD. Profesor emérito de la Universidad de Los Andes. Mérida.

**Caraballo-Arias Yohama A.** Médico especialista en medicina ocupacional. Investigadora de la Universidad de Bolonia. Italia.

**Cárdenas-Caballero Claudio César.** Médico internista-neurólogo-experto en medicina del sueño. Presidente de la Academia Venezolana de Medicina del Sueño AVEMSU. Profesor de medicina, Universidad Central de Venezuela.

**Cárdenas-Dávila Carlos Guillermo.** Médico cardiólogo. Profesor emérito de la Universidad de Los Andes. Mérida.

**Carrillo-Rivas Carolina Isabel.** Médico psiquiatra-psicoanalista. Profesora de psiquiatría y clínica mental, Universidad Central de Venezuela.

**Carrión-Nessi Fabián Stevens.** Médico infectólogo. Instituto de Investigación Biomédica y Vacunas. Ciudad Bolívar.

**Casanova-Araque Gerardo A.** Médico internista-gastroenterólogo-intensivista. Profesor emérito de la Universidad de Los Andes. Mérida.

**Castellano Carlina.** Médico gastroenterólogo. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Castillo-Yáñez Ramón Antonio.** Médico gastroenterólogo-hepatología. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Cedeño-Morales José R.** Médico internista-infectólogo. Profesor emérito de la Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto, Lara.

**Cerro-Moreno Milady María.** Médico infectólogo-ampliación profesional en VIH SEIA-Coordinadora del Fellow-VIH-Sida. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Cevallos-Vega Diana Julissa.** Médico gastroenterólogo. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Chacón-Fonseca Nathalie.** Médico inmunólogo-sección de geohelmintiasis. Instituto de Medicina Tropical. Exprofesora de la Universidad Central de Venezuela.

**Chalbaud-Zerpa Carlos (†).** Médico endocrinólogo-historiador-cronista de la Sierra Nevada de Mérida. Profesor emérito de la Universidad de Los Andes. Mérida.

**Cheme-Cleavel Ramón Enrique.** Médico gastroenterólogo. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Chuki-Rivas Elías.** Médico internista-endocrinólogo. Profesor, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela.

**Cifelli Mary Carmen.** Médico internista. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Colmenares-Facenda Ana Mercedes.** Médico dermatólogo. Universidad Central de Venezuela.

**Contreras de Bonadies María Carolina.** Médico psicólogo-neuropsicólogo. Profesora de clínica mental y psiquiatría, Universidad Central de Venezuela.

**Dávila Adalgis.** Médico psiquiatra. Profesor de psiquiatría, Universidad de Los Andes. Mérida.

**Delgado Carmen Julia.** Médico internista-neumólogo. Profesora de Medicina Interna del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani". IVSS. Caracas.

**Delgado C. Gabriel S.** Médico gastroenterólogo. Fellow en hepatología. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Delgado-Machado Pedro José.** Médico psiquiatra-adiccionólogo. Miembro de la Academia Americana de Psiquiatría de las Adicciones. Profesor emérito de la Universidad Central de Venezuela.

**Del Pino-Tróconis Fabiola Inés.** Médico pediatra-dermatólogo. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Duque-C. Julio V.** Médico internista-reumatólogo. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Durán-Castillo Maritza de Jesús.** Médico internista. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Escaray José Ángel.** Médico internista-gastroenterólogo. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Fernández-Bermúdez Saturnino José.** Médico internista-gastroenterólogo-hepatólogo PhD. Gerente en servicios asistenciales de Salud. Profesor y jefe de gastroenterología, Universidad Central de Venezuela.

**Ferreiro Mary Carmen.** Médico dermatólogo-sifilógrafo. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Flores-Cadena Yirys.** Médico internista. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Forero-Peña David A.** Médico infectólogo. Profesor de salud pública, Universidad Central de Venezuela. Fundador y director científico del Instituto de Investigación Biomédica y Vacunas Terapéuticas. Ciudad Bolívar, Bolívar.

**Franco-Useche Antonio.** Médico internista. Profesor, Universidad Centro-Occidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto, Lara.

**Fung Liliana.** Médico internista-endocrinólogo-enfermedades metabólicas. Profesora y directora del postgrado de endocrinología y enfermedades metabólicas y perfeccionamiento en gineco-endocrinología reproductiva, Universidad Central de Venezuela. Presidente de la Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis (SOVEMO).

**García-Hernández Eleonora Belen.** Médico radiólogo Unidad de Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética, Centro Médico de Caracas.

**García-Rivas Hayleen Geraldine.** Médico internista. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**García-Taveras Yoel.** Médico infectólogo. Profesor de Clínica Universitaria Unión Médica del Norte. República Dominicana.

**Giansante de Marinucci Elda.** Médico dermatólogo. Presidente de la Red de Sociedades Médicas Venezolanas. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Gómez Mancebo José Ramón.** Médico cardiólogo. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**González de Cerrada Nelsy Coromoto.** Médico cardiólogo. Jefe de imagen cardiovascular de CT Scanner México. Ciudad de México. Exprofesora, Universidad de Los Andes. Mérida.

**Guevara Rafael Napoleón.** Médico internista-infectólogo. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Gutiérrez G. Luis Arturo.** Médico internista-reumatólogo. Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas (CNER). Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Guzmán-Ainagas Amador.** Médico internista-gastroenterólogo-hepatólogo. Miembro de AASLD y EASL. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Hernández Elizabeth Maurice.** Médico internista. Coordinadora de postgrado de Medicina Interna. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Hernández-Marchena Evelyn Nail.** Médico endocrinólogo-enfermedades metabólicas. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Hernández-Polachini Ana Teresa.** Psicólogo clínico. Profesora de clínica mental y psiquiatría, Universidad Central de Venezuela.

**Hurtado-Bencomo Lyn Eyleen.** Médico internista. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Indriago-Colmenares Jean Carlos.** Médico internista. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Jiménez-Benitez Álvaro.** Médico internista-cardiólogo. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Khalil-Bittar Rosa María.** Médico internista-infectólogo. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Landaeta-Nezer Isis.** Médico internista-cardiólogo. Jefe de cuidados coronarios del Hospital Universitario de Caracas. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Landaeta María Eugenia.** Médico-infectólogo. Directora del postgrado Hospital Universitario de Caracas. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Lander-González Bernardo.** Médico radiólogo-radiólogo-intervencionista. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Louis-Pérez Cesar Edesio.** Médico internista-gastroenterólogo. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Lozada-Sánchez Carla Elizabeth.** Médico internista-medicina del embarazo. Jefe de la cátedra de semiología médica, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Profesora en perinatología y medicina materno-fetal, Universidad de Carabobo.

**Maldonado-Bastidas Irama.** Médico reumatólogo. Profesora emérito de la Universidad de Oriente. Jefe del Departamento de Medicina. Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar. Bolívar.

**Maricuto Madruga Andrea Luisana.** Médico infectólogo. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Martínez-Araujo Danilo Jesús.** Médico psiquiatra. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Méndez-Borges Astrid.** Médico internista-gastroenterólogo. Fellow en endoscopia digestiva y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Mendoza Gaviria Carlos.** Médico Internista-hematólogo. Profesor de Histología, Universidad de Los Andes. Mérida.

**Mora Arfilio.** Médico hematólogo. Hospital Universitario de Los Andes. Mérida.

**Morante-Hernández Nisa Valentina.** Médico pediatra-dermatólogo. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Moy de S. Francia.** Médico internista-infectólogo. Profesora de medicina interna del Hospital Central de la Fuerza Armada Nacional "Dr. Carlos Arvelo". Caracas.

**Noguera Alberto.** Médico internista-reumatólogo PhD. Profesor, Universidad de Los Andes. Fundador de la Unidad de Reumatología de Mérida. Master of Rheumatology.

**Noya-González Oscar Octavio.** Médico-PhD en medicina tropical y parasitología médica. Jefe de la sección de Biohelmintiasis del Instituto de Medicina Tropical. Profesor,

Universidad Central de Venezuela. Coordinador del Centro para estudios sobre malaria del Instituto de Altos Estudios Dr. Arnoldo Gabaldón del MPP, Director del postgrado nacional de parasitología.

**Núñez-Sánchez Ingrid.** Médico neumólogo. Profesora, Pontificia Universidad Católica de Chile. Coordinadora del programa manejo integral y multidisciplinario de pacientes con EPOC de alto riesgo. UC Christus. Santiago de Chile. Profesora de Neumología y Cirugía, Universidad Central de Venezuela.

**Núñez-Sotelo Concepción Morelia.** Médico internista-reumatólogo. Decanato Ciencias de la salud. Profesora, Universidad Centrooccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto, Lara.

**Ochoa-Melendez Cesar Antonio.** Médico cardiólogo-intervencionista-intensivista. Profesor de cardiología, Universidad Central de Venezuela.

**Olivares-Chacón Magaly Aurora.** Médico psiquiatra. Profesora de psiquiatría y clínica mental, Universidad Central de Venezuela.

**Omaña P. Ana Margarita.** Médico psiquiatra-psicólogo. Profesora de psiquiatría, Universidad Central de Venezuela.

**Ortega-Moreno María Eugenia.** Inspector de salud pública del Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Sección de leishmaniasis. Asistente editorial de la Revista Dermatología Venezolana. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Osuna-Ceballos Jesús Alfonso.** Médico PhD. Endocrinólogo-medicina de la reproducción-miembro de la Academia Nacional de Medicina. Profesor emérito de la Universidad de Los Andes. Mérida.

**Patiño-Torres Mario J.** Médico internista PhD-FACP. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Pedrique Genoveva.** Médico internista-endocrinólogo. Postgrado en endocrinología. Hospital Universitario de Los Andes. Mérida.

**Peñalver de Moreno Marlyn Cecilia.** Médico cardiólogo-ecocardiografista. Profesora de cardiología y Curso de Ampliación de Electrocardiografía, Universidad Central de Venezuela.

**Pereira De Abreu Carlos Alberto.** Cardiólogo intervencionista. Unidad de Exploraciones Cardiovasculares y Radiología Intervencionista "Dr Ricardo Baquero", Centro Médico de Caracas.

**Piña-Bueno Ana Zullys.** Médico internista. Profesora, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro, Falcón.

**Pulido Febres María Alejandra.** Médico psiquiatra. Profesora de psiquiatría y clínica mental, Universidad Central de Venezuela.

**Quiñones Magaly.** Médico internista. Profesora, Universidad de Los Andes. Mérida.

**Ramírez Clara Isabel.** Médico neurólogo. Profesora emérito de la Universidad de Los Andes. Mérida.

**Rengel-Colina Yvonne.** Médico internista-reumatólogo-ecocardiografista musculoesquelético.

**Redondo María Carolyn.** Médico infectólogo. Servicio de Enfermedades Infecciosas Adultos (SEIA). Coordinadora del Comité de Inmunizaciones de la Sociedad Venezolana de Infectología. Editora [svinfectologia.org](http://svinfectologia.org); [www.infectologiahoj.com.ve](http://www.infectologiahoj.com.ve)

**Rincón-Díaz Tito.** Médico hematólogo. Hospital Universitario de Los Andes. Mérida.

**Rivas Iván.** Médico internista-gastroenterólogo. Profesor, Universidad de Los Andes. Mérida.

**Rivera-Prosperi Mario Salvador.** Médico infectólogo. Profesor de la Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente. Ciudad Bolívar.

**Rodríguez Ernesto.** Médico internista-psiquiatra. Adjunto al servicio de reumatología. Curso de ampliación de conocimientos en trastornos de la conducta alimentaria. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Rodríguez-Fuentes Marienn Carolina.** Médico cardiólogo-ecocardiografista. Profesora de cardiología. Hospital Dr. Domingo Luciani/IVSS. Curso de ecocardiografía avanzada, Universidad Central de Venezuela.

**Rodríguez-Gómez Ledwin Misael.** Médico internista. Universidad Central de Venezuela.

**Romero-Sandoval Hildebrando.** Médico hematólogo. Jefe de la Unidad de Hematología, Hospital Universitario de Los Andes. Profesor, Universidad de Los Andes. Mérida.

**Rondón-Lugo Antonio José(†).** Médico dermatólogo. Profesor emérito del Instituto de Biomedicina. Universidad Central de Venezuela.

**Rondón-Malavé, Carlos Alberto.** Médico internista-reumatólogo. Profesor de Medicina Interna del Postgrado IVSS-MPPS Dr. Raúl Leoni. Ciudad Bolívar, Bolívar.

**Rondón Mauricio.** Médico cardiólogo. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Rondón-Nucete Miguel.** Médico nefrólogo. Profesor, Universidad de Los Andes. Mérida.

**Saenz de Cantele Ana María.** Médico dermatólogo-sifilógrafo. Editora de la Revista Dermatología Venezolana, órgano divulgativo de la SVDMQ. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Salazar Matos Virginia.** Médico internista-patología médica del embarazo. Profesora de medicina interna del Hospital Central Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas.

**Salazar-Pérez Freddy David.** Médico internista-infectólogo. Profesor Hospital Universitario Militar Dr. Carlos Arvelo y de la Cátedra de Microbiología, Universidad Central de Venezuela.

**Sánchez-Angarita Efraín José.** Médico neumólogo. Director médico Centro de Investigación respiratorio (CIR), Guayaquil, Ecuador. Profesor de neumología y cirugía torácica, Universidad Central de Venezuela.

**Sánchez-Iriarte Nairé.** Médico gastroenterólogo. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Sandoval de Mora Marisol.** Médico internista-infectólogo. Profesora, Universidad de Los Andes. Ciudad Bolívar, Bolívar.

**Santamaría de Pool Nelissa Cristina.** Médico psiquiatra. Profesora de fisiología, Escuela de Salud Pública y de Psiquiatría, Universidad Central de Venezuela.

**Sarabia-Boada Silvana.** Médico internista-gastroenterólogo. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Sedán-Jaimes Jennifer Karina.** Médico cardiólogo-ecocardiografista. Cardiólogo de la unidad de cuidados coronarios del Hospital Universitario de Caracas. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Simanca-Ortiz Karins del Valle.** Médico internista-gastroenterólogo. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Solano María Alejandra.** Médico dermatólogo. Profesora de dermatología y sifilografía, Universidad Central de Venezuela.

**Soto-Ávila Lily Mariana.** Médico internista-infectólogo. Fellow en vih/sida. Profesora de enfermedades infecciosas del adulto, Universidad Central de Venezuela.

**Stojakovic S. Dayana.** Médico cardiólogo. Egresada del Instituto de Cardiología, Universidad de Los Andes. Mérida.

**Suárez-Blandenier Liliana Elizabeth.** Médico internista PhD. Profesora y coordinadora docente, Universidad Central de Venezuela.

**Suárez-Pérez Francis Mariel.** Médico cardiólogo-fellow en marcapasos y arritmias. Profesora de cardiología, Universidad Central de Venezuela.

**Tarazona Carlos.** Médico internista. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Torres-Roa Liliana de la Consolación.** Médico endocrinólogo-enfermedades metabólicas. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Ureña-Burgos Francisco Antonio.** Médico infectólogo. Egresado SEIA-HUC. Servicio Infectología La Vega. Republica Dominicana.

**Uzcátegui-Díaz María Gabriela.** Médico dermatólogo-sifilógrafo. Profesora, Universidad Central de Venezuela.

**Velásquez-González Viledy Lemar.** Médico internista-infectólogo. Profesora de infectología en el Hospital Luis Razetti. Barcelona.

**Verde-Acosta Jose Gregorio.** Médico internista-intensivista. Miembro de la Comisión Coordinadora de Postgrado en Medicina Crítica del Adulto CHET, Universidad de Carabobo.

**Villegas Yollany.** Médico pediatra-dermatólogo. Profesora de postgrado, Universidad Central de Venezuela.

**Villasmil Gustavo.** Médico internista. Profesor, Universidad Central de Venezuela.

**Viso-Barroso René Guillermo.** Diagnóstico por imágenes-neurointervencionista. Servicio de Imágenes del Hospital de Comunidad. Mar de plata, Buenos Aires, Argentina.

**Vivas Olga.** Médico internista. Hospital Universitario “Dr. Alfredo Van Grieken”. Profesora, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda, Coro.

**Zerpa Olga.** Médico dermatólogo y sifilógrafo. Excoordinadora de la sección de Leishmaniasis, Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas.



## PRÓLOGO

«*Initium sapientiae timor Domini*»

“El principio de la sabiduría es el temor del Señor”

DEL SALMO 111:10, *motto*

El advenimiento de la quinta edición de *Terapéutica en Medicina Interna*, testimonia una vez más la todavía robusta salud de nuestra especialidad en Venezuela. Salida a la luz por primera vez en 1991, *Terapéutica en Medicina Interna*, muy pronto se posicionó en un lugar preferente entre los estudiosos, no solo Mérida y toda Venezuela, sino más allá, en el ámbito de la comunidad médica hispanoamericana. Su concreción en el abordaje de temas complejos, lo actualizado de sus enfoques y, sobre todo, la perspectiva histórica que le provee su larga tradición marcada por cuatro ediciones previas, le han conferido a esta obra una densidad que supera de lejos muchos manuales y “*handbooks*” que se ofrecen como meras traducciones del estado del arte en la materia. Densidad que deriva de la reflexión continua sobre los tópicos que permite contrastar críticamente los aportes más novedosos con la experiencia acumulada en el paso de los años.

Esta 5ª edición nos entrega, en 1.500 páginas, diez secciones y 135 capítulos, la terapéutica más concerniente del internista. Se agregaron nuevos capítulos, como COVID-19, pénfigo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y lupus cutáneo. Especial atención se prestó a la uniformidad semántica del texto, los criterios diagnósticos, así como a lo actualizado de los contenidos, su brevedad, sentido práctico y pertinencia, con base en las particularidades del medio hispanoamericano. Se evitó abundar en contenidos hipotéticos, especulativos o controvertidos que no siempre ayudan cuando de lo que se trata es de ofrecer enfoques terapéuticos con base en la mejor evidencia disponible. Igualmente, se prestó atención en las patologías propias del trópico por sobre otras que, por infrecuentes o ajenas a nuestro quehacer, y que no son del interés práctico del internista en ejercicio.

*Terapéutica en Medicina Interna* fue concebida hace cuatro décadas en la Universidad de Los Andes, casa fundada en 1785 por el obispo Juan Ramos de Lora como Real Colegio Seminario de San Buenaventura de Mérida. La convocatoria de colaboradores científicos ha sido posible gracias a la consecuyente y tenaz iniciativa de su fundador, el profesor José Agustín Caraballo-Sierra. En esta edición la incorporación de más de cien profesores de la Universidad Central de Venezuela, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Universidad de Oriente, Universidad Experimental Francisco de Miranda, Universidad Centrooccidental Lisandro Alvarado y otras prestigiosas instituciones en el extranjero, han hecho posible la grata culminación de la 5ª edición.

Ya sea que entendamos tal deber como mandato cívico o –de ser creyentes– como mandato de fe, nunca como ahora tomó tanta vigencia el noble *motto* de la *docta* Universidad de Los Andes: “el principio de toda sabiduría es el temor de Dios”. Porque nada como no sea lo trascendente nos redimirá en medio de los recios tiempos que estamos viviendo. Convencidos de tal verdad, dejamos las presentes páginas a la consideración del lector estudioso.



SECCIÓN  
**UNO**

**HEMATOLOGÍA**

# CAPÍTULO 1

## SÍNDROME ANÉMICO

HILDEBRANDO ROMERO-SANDOVAL

### INTRODUCCIÓN

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

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

**TABLA 1.** Valores normales de hemoglobina según la edad (g/dL).

|                              |      |
|------------------------------|------|
| Recién nacido                | >16  |
| 1 semana                     | 13,5 |
| 2 semanas                    | 12,5 |
| 3-4 semanas                  | >10  |
| 2 meses                      | >9   |
| 3-6 meses                    | 9-5  |
| 7 meses - 4 años             | 11   |
| 5-12 años                    | >12  |
| >15 años (mujer no gestante) | 14   |
| >15 años (embarazada)        | 11   |
| Mujeres >65 años             | <13  |
| Hombres 14-60 años           | 16   |
| Hombres >65 años             | 13   |

- 4. Acortamiento de la sobrevida media del glóbulo rojo:** anemia hemolítica por destrucción prematura de los eritrocitos fuera de la médula ósea, como drepanocitosis, esferocitosis, talasemias y anemias hemolíticas adquiridas.

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

1. En la vida intrauterina, la saturación aórtica de oxígeno es de 45% y la concentración de eritropoyetina (EPO) está elevada, motivo por el cual la producción de glóbulos rojos y reticulocitos aumenta entre un 3% y un 7%.
2. Posterior al nacimiento, la saturación arterial de oxígeno es de 95% y los valores séricos de EPO llegan a ser indetectables. Por ende, la producción de glóbulos rojos a los siete días del nacimiento es inferior al 10% del valor in útero, los reticulocitos disminuyen (1%) lo mismo que la hemoglobina. A pesar de una baja concentración de hemoglobina, el aumento de la hemoglobina fetal (Hb F) con respecto a la hemoglobina A (Hb A) conduce a una elevación del ácido 2,3-bisfosfoglicérico (2,3-BPG) con desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha y una mayor entrega de oxígeno hacia los tejidos.
3. Ocho a doce semanas posteriores al nacimiento, la concentración de la hemoglobina alcanza su nadir (nivel más bajo de las células hemáticas), factor este que estimula la secreción de EPO para aumentar así la producción de glóbulos rojos.
4. Los recién nacidos que han sido transfundidos durante el período neonatal tienen un nadir inferior al normal debido a un mayor porcentaje de Hb A.
5. Los primeros seis meses en la vida del niño constituyen una etapa de intensa actividad eritropoyética, por la que se utilizan y se agotan rápidamente los depósitos de hierro (compartimento de la Hb) y del sistema mononuclear fagocítico (SMF). Posterior a esto, el valor de la hemoglobina disminuye si no se suministran suplementos de hierro; es decir, transcurridos los primeros seis meses de vida, los requerimientos de hierro son totalmente dependientes de la alimentación. Por tanto, mejor que una anemia fisiológica del lactante, debemos referirnos a lo que se conoce como nadir fisiológico del lactante.

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

Existen controversias con respecto a la definición de anemia en los ancianos y el umbral de hemoglobina respectivo. Cuando posterior a una investigación exhaustiva por órganos y sistema, no existe evidencia etiológica alguna que explique la anemia, hay que plantearse dos

condiciones: 1) que el paciente curse con una citopenia (anemia) de importancia desconocida o ICUS-A, en cuyo caso los estudios morfológicos (citológicos), histológicos como médula ósea (MO), inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares no demuestran la presencia de un síndrome Mielodisplásico (SMD) o cualquier otra neoplasia hematológica o 2) que en estos pacientes, en evaluaciones sucesivas mediante análisis moleculares, se detecten mutaciones más o menos específicas que conlleva a una reclasificación de los casos de ICUS-A en “citopenia clonal de importancia indeterminada” (ICUS-A) o SMD de bajo riesgo. Otros diagnósticos diferenciales de ICUS-A incluyen anemia por enfermedad crónica (anemia asociada a inflamación), hemodilución, anemia renal, deficiencia de cobre y deficiencia de vitamina B12. En algunos pacientes ancianos con ICUS-A se encuentran niveles bajos de eritropoyetina, aunque la función excretora del riñón sea normal. En tales casos, el riñón senescente puede ser responsable de la baja producción de eritropoyetina o una disminución (relacionada con la edad) de hormonas hipofisarias. No obstante, en ausencia de comorbilidades, estos pacientes solo cursan con anemia leve y son asintomáticas.

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

## **ANEMIA FERROPÉNICA**

La anemia por déficit de hierro es muy frecuente y no respeta clases sociales. Representa la forma más común de anemia de los países desarrollados y en vías de desarrollo. Esta anemia puede pasar desapercibida (asintomática) o generar cuadros graves con afectación hemodinámica. Por lo general es producida por una disminución del hierro corporal total (ferropenia absoluta) donde existe una depleción de los depósitos de hierro corporal previo a la eritropoyesis por déficit de hierro y una utilización inadecuada de los depósitos de hierro (ferropenia funcional) determinada por déficit de hierro, aumento de la actividad eritropoyética a pesar de depósitos de hierro aparentemente adecuados. Su desarrollo presenta tres etapas: fase inicial prelatente o ferropenia, fase con eritropoyesis por déficit de hierro y fase con anemia por déficit de hierro. La eritropoyesis por déficit de hierro es la etapa más temprana del déficit de hierro; el hierro de los depósitos está disminuido o ausente, pero su concentración sérica y las cifras de hemoglobina en sangre son normales. La deficiencia de hierro, sin anemia, es una etapa más avanzada que se caracteriza por una disminución o ausencia de hierro en los depósitos con disminución de la concentración del hierro sérico y merma de la saturación de la transferrina. La anemia por déficit de hierro es la etapa más avanzada de la enfermedad; se caracteriza por descenso o

ausencia de los depósitos de hierro, disminución de su concentración sérica y de la saturación de transferrina, con cifras de hematocrito y hemoglobina disminuidas.

Existe una “homeostasis del hierro”, dado por un equilibrio normal entre la absorción del hierro de los alimentos y su eliminación, con un balance positivo en la absorción, demostrado por el incremento progresivo de los depósitos de hierro después de finalizado el crecimiento. La cantidad total de hierro en el organismo de un adulto normal es de 3 a 4 g; en condiciones normales se necesita 1 mg/día. Con la dieta habitual se ingieren 10 mg diarios y solo se absorbe un 10%, que puede aumentar hasta un 30% si existe incremento de las demandas. El hierro se pierde continuamente a través de la descamación de las células epiteliales de la piel, el sistema digestivo, y por la orina se puede eliminar 1 mg diario en un adulto de 70 kg. Las pérdidas fisiológicas de hierro son mínimas (aproximadamente 1-2 mg/día) y son compensadas por la ingesta, con la limitada capacidad de absorción. En sí, cada segundo se produce de dos a tres millones de glóbulos rojos (RBC) y requieren 30 a 40 mg de hierro entregados al eritrón para producir 30 pg de hemoglobina por célula, un total de 6 g de hemoglobina al día. Debido a su capacidad reactiva, el hierro en el organismo nunca se halla libre, sino unido a otras moléculas y ubicado en cuatro compartimientos de distribución.

1. Hierro funcionante (60%-70%), es decir, 2,5 g, de los cuales 2 g forman parte de la hemoglobina y el resto en la mioglobina, citocromos, oxidasas, peroxidasas y catalasas.
2. Hierro circulante (<1%), transportado por la transferrina.
3. Hierro de los depósitos (25%-30%). Se encuentra bajo la forma de ferritina (más abundante y lábil) o hemosiderina (más estable y es la que predomina en los casos de depósitos excesivos y patológicos de hierro como en la hemocromatosis).
4. Hierro en el pool intracelular (<1%), presente en las enzimas tisulares como la ribonucleótido reductasa, flavoproteínas o proteínas sulfuradas.

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

La absorción del hierro ocurre fundamentalmente en la mucosa intestinal del duodeno y yeyuno proximal. Aproximadamente el 30% se absorbe en forma rápida como hierro heme (ferroso), procedente sobre todo de las carnes y pescados, a través de una proteína transportadora denominada proteína transportadora del hem-1 (HCP1); el hierro restante, bajo la forma de hierro férrico o no hemínico, procede de los vegetales y se absorbe con mayor dificultad. El heme ingresa al enterocito (borde apical) por medio de una proteína transportadora de metales divalentes-1 (DMT-1). Ya en el interior del enterocito se escinde del anillo de protoporfirina mediante la hemoxygenasa, que se encuentra en la fracción microsomal del enterocito duodenal y según a las necesidades del individuo se deposita como ferritina o pasa a la circulación a través de la membrana basolateral del enterocito mediante otro transportador denominado

ferroportina, con la ayuda de dos ferroxidasas, la ceruloplasmina y la hefaestina. Estas ferroxidasas participan en la oxidación del hierro para su unión a la transferrina, que es la forma en que el hierro circula en la sangre hacia los lugares de depósitos, donde se almacena bajo la forma de ferritina o hemosiderina. Las pérdidas de hierro o el aumento en sus demandas entonces favorecen la ferropenia. El hecho de que el hierro se encuentre en altas concentraciones en los eritrocitos explica por qué el sangrado continuo y crónico es una causa frecuente de déficit de hierro. Sus cinco principales causas son las siguientes:

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

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

**Aumento en los requerimientos del hierro.** Ocurre durante la infancia, adolescencia, embarazo y lactancia. Las reservas de hierro en el lactante se depletan a partir de los 6 meses de edad debido al aumento de los requerimientos por el crecimiento acelerado. Durante este período, el niño absorbe 0,4-0,6 mg de hierro de la dieta, por lo que se requiere una ingesta diaria mínima de 1 mg para lograr esa absorción, cantidad difícil de lograr sin los suplementos de hierro. En los adolescentes de 11 a 14 años, igualmente por el crecimiento acelerado, se requiere un balance positivo de este metal, alrededor de 0,5 mg/día en niñas y 0,6 mg/día en niños; al final de esta etapa, los requerimientos de hierro en las niñas que inician la menarquia se incrementan a 2-3 mg/día. En el embarazo las necesidades en el segundo y tercer trimestre no son compensados con el hierro de la dieta, por lo que necesitan ser suplementados con sales ferrosas (3-7,5 mg/día), aunque exista una mayor biodisponibilidad de este.

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

1. **Gastrointestinal:** las enfermedades gastrointestinales pueden inducir anemia a través de diferentes mecanismos: malabsorción, por ej., enfermedad celíaca, sangrado oscuro, p.ej., malformaciones vasculares intestinales, inflamación crónica, por ej., enfermedad inflamatoria intestinal, reacciones autoinmunes contra factores específicos, por ej., anemia perniciosa, anatómicas p.ej., enfermedad ulcero péptica, varices esofágicas, reflujo gastroesofágico, neoplasias o como consecuencia de mecanismos combinados. Los parásitos intestinales pueden provocar sangrado por lesión de la mucosa intestinal, como *T. trichiura* o ser he-

matófago como *Necator americanus*, que con una infección leve de 100 parásitos o 20 de *Ancylostoma duodenale* son capaces de producir una pérdida de 1,4 mg de hierro diario, cantidad que supera la aportada en la dieta diaria.

2. **Genital:** los sangrados menstruales profusos constituyen la principal causa de déficit de hierro en las mujeres en edad fértil y la presencia de leiomiomas y neoplasias uterinas en mujeres de mayor edad.
3. **Renal:** hematuria microscópica, hemoglobinuria (hemoglobinuria paroxística nocturna), insuficiencia renal crónica (en tratamiento con eritropoyetina). En esta condición, la anemia se incrementa con cada estadio de la enfermedad y es patognomónica en su fase final. El déficit de EPO coexiste con la deficiencia de hierro, bien sea por una disminución en la absorción intestinal, por sangrado durante la hemodiálisis o por acción de la EPO, que produce una mayor incorporación de hierro a la hemoglobina.
4. **Pulmonar:** hemosiderosis pulmonar, telangiectasia hereditaria, hemoptisis, infecciones (abscesos, tuberculosis pulmonar), neoplasias.
5. **Iatrogénicos:** extracciones sanguíneas frecuentes en pacientes hospitalizados, sangrías terapéuticas en la policitemia vera o eritrocitosis secundarias.

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

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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

**Síndrome anémico.** Los síntomas suelen ser insidiosos y progresivos, por lo que suelen ser bien tolerados, sobre todo en pacientes jóvenes y, con frecuencia es un hallazgo casual. Síntomas generales: cefalea, mareos, acúfenos, escotomas volantes, vértigo y labilidad emocional. Síntomas cardíacos: taquicardia, disnea, angina y soplos funcionales. Síntomas musculares: fatiga muscular (disminución de la alfa-glicerol-fosfatasa y aumento del ácido láctico). Inmunidad e infección: existe una mayor susceptibilidad a las infecciones en los pacientes con déficit de hierro, en especial a salmonellas y estreptococos. Se han descrito varias anomalías en la

respuesta inmunitaria: disminución en la inmunidad celular y un déficit en la capacidad bactericida por el SMF (mieloperoxidasa), así como una disminución de los linfocitos T circulantes (CD4, CD8) e interleuquinas 1 y 2.

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

1. **Alteración de los epitelios.** Piel y faneras: caída del cabello, puntas de cabellos abiertas y coiloniquia. Cavidad bucal: rágades, estomatitis angular y glositis. Ojos: escleróticas azules. Esófago: síndrome de Plummer-Vinson (disfagia asociada a membranas poscricoides y Paterson-Kelly (disfagia sin membranas poscricoides). Estómago: gastritis atrófica, con disminución en la producción de ácido clorhídrico y por ende disminución en la absorción de hierro.
2. **Alteraciones neurológicas.** Síndrome de PICA: Es la ingesta de alimentos poco comunes por ej., tierra (geofagia), carbón, hielo (pagofagia), cal, arcilla, tiza, papel, heces o un apetito anormal por sustancias no nutritivas que podrían ser consideradas alimentos (harina, patata cruda, almidón); se presenta en todas las edades, su duración debe ser superior a un mes de evolución; por lo general está relacionado con alteraciones en el desarrollo mental; su mayor prevalencia es en países subdesarrollados y en mujeres embarazadas. Déficit cognoscitivo: El déficit de hierro está asociado con una hipomielinización neuronal durante el desarrollo cerebral, con alteraciones en la síntesis y en el depósito de neurotransmisores (serotonina, dopamina y GABA) esenciales en la mielinización cerebral (hipocampo y área de la memoria); intolerancia al frío (aumento en la eliminación urinaria de catecolaminas, aumento de la norepinefrina sérica y una disminución en la transformación de la tiroxina en trydotiroxina).

## DIAGNÓSTICO

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

- **Estudios hemoperiféricos:** disminución del hematocrito, hemoglobina y reticulocitos, Coombs directo negativo; glóbulos blancos y recuento diferencial en rango de referencia y las plaquetas en rango de referencia o aumentadas por el sangrado.
- **Frotis de sangre periférica:** la serie roja presenta anisocitosis, microcitosis, hipocromía, poiquilocitosis (punta de lápiz, dianacitos, eliptocitos, puocitos, anulocitos) y punteado basófilo. La serie blanca es normal en cantidad, morfología y distribución celular. La serie plaquetaria está normal o aumentada.



- **Índices eritrocitarios de Wintrobe:** en especial, hay disminución del volumen corpuscular medio (VCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) y aumento del índice de amplitud de distribución eritrocitaria (ADE).
- **Hierro sérico** (VR= 40-150 µg/dL) e **índice de saturación de transferrina o IST** (VR= 25%-50%). El IST se obtiene con la siguiente fórmula: sideremia x 100/TIBC. Hierro sérico e IST están disminuidos en los pacientes con déficit de hierro.
- **Ferritina sérica** (VR= 40-200 ng/dL). Es la proteína que almacena el hierro en los tejidos, principalmente en el hepatocito. Constituye un excelente indicador de los depósitos de hierro y sustituye el estudio de la médula ósea (MO) como prueba estándar para el diagnóstico de su déficit. Una ferritina sérica inferior a 30 ng/mL indica déficit de hierro, con una sensibilidad del 92%-98% y una especificidad del 98%. La ferritina se encuentra aumentada en la sobrecarga férrica; sin embargo, debe tenerse en cuenta que esta molécula es un reactante de fase aguda, y puede aumentar en la infección, inflamación y cáncer. Por eso, en pacientes con presencia concomitante de un estado inflamatorio y un déficit de hierro, la ferritina puede tener un valor “falsamente normal”, y puede haber ferropenia con cifras de ferritina hasta 100 ng/mL. De manera que un hierro sérico e índice de saturación de la transferrina (IST) disminuidos y una TIBC aumentada, orientan a un déficit de hierro.
- **Capacidad total de fijación del hierro o TIBC** (VR= 300-360 µg/dL). La transferrina constituye la mayor proteína transportadora de hierro en el cuerpo. Por tanto, al medir la capacidad de fijación de hierro de una muestra sanguínea se mide principalmente la capacidad de fijación de la transferrina. Por tanto, la TIBC es una medida precisa, aunque indirecta, de la transferrina.
- **Receptor soluble de la transferrina o sTfR** (VR=1,25-2,75 mg/L) Este proporciona una medida cuantitativa de la actividad eritropoyética, dado que su concentración sérica es directamente proporcional a la actividad eritropoyética e inversamente proporcional a la disponibilidad del hierro en el tejido. En los pacientes con déficit de hierro, sus valores aumentan a medida que disminuyen los valores séricos de hierro. Cada precursor eritroide tiene más de un millón de TfR1 en su membrana en relación con los requerimientos de hierro para la síntesis de hemoglobina, en concordancia con todas las demás células del cuerpo. Aumenta en la anemia hemolítica y disminuye en la aplasia medular y en la anemia de la enfermedad inflamatoria crónica.
- **Índice receptor soluble de la transferrina-ferritina** (VR= > de 2). El cálculo del cociente entre el sTfR (expresado en mg/L) y la ferritina (expresada en µg/L) es útil para evaluar los depósitos de hierro en estudios epidemiológicos y para distinguir entre una anemia por déficit de hierro y una enfermedad inflamatoria crónica; concretamente, un índice > de 2 sugiere ferropenia y < de 1 la segunda.
- **Determinación de protoporfirina de zinc eritrocitaria** (VR= <75 µg/dL). El último paso en la síntesis del heme es la unión del hierro a la protoporfirina IX; en ausencia de hierro, esta se une al zinc y se eleva en la sangre. Aparte de la anemia por déficit de hierro, niveles elevados de protoporfirina zinc, se observan en la anemia de la enfermedad inflamatoria crónica y en la intoxicación por plomo.
- **Contenido de hemoglobina en los reticulocitos o CHR** (VR= 27-30 pg). En los pacientes con anemia ferropénica, el contenido de hemoglobina en los reticulocitos circulantes

disminuye por falta de incorporación del hierro. Es un parámetro sensible y precoz de ferropenia, pero inespecífico.

- **Estudio de la médula ósea.** La evaluación de los depósitos de hierro mediante la tinción de Perls de la MO solo está indicada en casos excepcionales, particularmente cuando los análisis de laboratorio previamente señalados no han sido concluyentes.

## TRATAMIENTO

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

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

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

- **Población pediátrica.** Existen las modalidades de tratamiento preventivo y terapéutico. Preventivo: en este grupo de edad, la causa más común de déficit de hierro es la nutricional (carencial), de manera que lo esencial es una dieta rica en hierro hemínico con alimentos atractivos para esa edad a base de carne, pollo, pescado y vísceras, aunado al tratamiento sustitutivo. En la etapa de lactante está indicada la leche fortificada; en su ausencia se indica un tratamiento sustitutivo con sales ferrosas durante el primer año de vida. La dosis es de 3-4 mg de hierro elemental VO por kg/día por 3-6 meses. Terapéutico: se usa hierro elemental a la dosis de 5-7 mg por kg/día, fraccionada en 3 tomas diarias, alejadas de las comidas (preferible una hora previa a ellas), con agua o jugos cítricos. La duración del tratamiento depende de la mejoría clínica, la cifra de hemoglobina dentro del rango de referencia y la desaparición de la microcitosis, hipocromía y poiquilocitosis en el frotis de sangre periférica. Cuando se logran estos objetivos, el hierro se reduce a la mitad y se mantiene por 2-3 meses para reponer los depósitos.

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

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

$$\text{Dosis (mg): } \text{Peso corporal (kg)} \times 2,4 \times (\text{Hb deseada } 15 - \text{Hb del paciente, g/dL}) \\ + 500 \text{ mg (para los depósitos)}$$

## ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

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

Los precursores megaloblásticos de los glóbulos rojos son más grandes de lo normal y con una mayor cantidad de citoplasma con relación al tamaño del núcleo. Los promegaloblastos muestran un citoplasma azul libre de gránulos y una cromatina granular semejante a la textura del cristal esmerilado. A medida que se diferencia la célula, la cromatina se condensa más lento de lo normal en agregados oscuros confiriendo al núcleo un aspecto fenestrado característico, y a medida que el citoplasma se hemoglobinizaba, su progresiva maduración contrasta con el aspecto inmaduro del núcleo, hallazgo denominado asincronía núcleo-citoplasma. Los precursores granulocíticos megaloblásticos también son mayores de lo normal y muestran una asincronía núcleo-citoplasma (núcleo menos maduro). Una célula característica es el metamielocito gigante, con un núcleo grande en forma de herradura, irregular y una cromatina heterogénea.

Los megacariocitos megaloblásticos son anormalmente grandes y agranulares, y según la severidad, los núcleos pueden no estar interconectados entre sí. Muchos pacientes con déficit de vitamina B<sub>12</sub> no tienen anemia o esta es leve, y hemoperiféricamente, la macrocitosis puede

ser enmascarada por un déficit de hierro o talasemia; sin embargo, la presencia de poli segmentación de los neutrófilos sugiere el diagnóstico de megaloblastosis, en especial en pacientes que cursan con síntomas neurológicos, inclusive sin anemia. En resumen, las alteraciones en la síntesis del ADN traen consigo tres consecuencias importantes para la hematopoyesis: 1) Fisiopatológica: eritropoyesis ineficaz (aborto intramedular); 2) Morfológica: asincronía de maduración núcleo-citoplasma en la fase de síntesis (fase S), y 3) Bioquímica: síntesis de ADN disminuido y síntesis de ARN normal. Existen tres causas de anemia megaloblástica: déficit de vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina), déficit de ácido fólico y alteraciones en la síntesis de ADN, que puede ser congénita (orótico-aciduria) o adquirida (quimioterapia).

### **Anemia megaloblástica por déficit de vitamina B<sub>12</sub>**

**Déficit nutricional:** dietas inadecuadas (vegetarianos). Defectos en la absorción: déficit de factor intrínseco, anemia perniciosa, gastrectomía, gastritis atrófica, factor intrínseco anormal, anticuerpos anti-factor intrínseco. Enfermedades intestinales: síndrome de malabsorción, esprúe no tropical, trastornos del íleo (inflamación, resección), malabsorción selectiva (síndrome de Imerslund), malabsorción secundaria de fármacos, proliferación bacteriana en el intestino delgado (botriocéfalo), déficit de enzimas pancreáticas (pancreatitis crónica, síndrome de Zollinger-Ellison). Requerimientos aumentados: fisiológicos, como el embarazo y la lactancia; patológicos, como las anemias hemolíticas, hipertiroidismo y neoplasias.

### **Anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico**

**Déficit alimentario:** dietas insuficientes, alcoholismo crónico. Defectos en la absorción: síndrome de malabsorción (enfermedad celíaca), esprúe tropical, enteritis regional, resecciones de intestino delgado. Requerimientos aumentados: fisiológicos, como el embarazo, infancia y lactancia; patológicos, como las anemias hemolíticas, neoplasias, hipertiroidismo. Pérdidas excesivas: hemodiálisis, insuficiencia cardíaca crónica.

### **Metabolismo normal de la vitamina B<sub>12</sub> (absorción y distribución)**

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

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

enterocito se separa de nuevo la cobalamina, que pasa a la sangre portal, donde es transportada por la transcobalamina II. Esta es la principal proteína de transporte de la vitamina B<sub>12</sub> hacia los tejidos y vías biliares para su posterior ingreso a la circulación enterohepática. El déficit de vitamina B<sub>12</sub> produce: una alteración en la síntesis de ADN y degradación anormal de los ácidos grasos.

### Síntesis de ADN

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

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

### Metabolismo normal del ácido fólico (absorción y distribución)

La mayor parte de los alimentos contienen ácido fólico, entre ellos, la leche, los huevos, la levadura y el hígado, pero predomina en los vegetales de hojas verdes de donde toma su nombre; también es sintetizado por los microorganismos. Es termolábil, de ahí que cuando los alimentos se cocinan en exceso se destruya gran parte del folato. Los requerimientos diarios mínimos son de 50-100 µg, el aporte diario en la dieta normal es de 500-1.000 µg y los depósitos corporales (hígado) son de 5-15 mg, cantidad suficiente para proporcionar el requerimiento diario durante 3 meses si se llega a omitir el ácido fólico de la dieta. Los niveles séricos normales son de 5-20 ng/mL y los eritrocitarios de 60-700 ng/mL. El ácido fólico, químicamente se conoce como ácido pteroilglutámico. Estructuralmente está constituido por tres partes: 1) un anillo que contiene nitrógeno: la pteridina; 2) un anillo de ácido p-amino-benzoico, y 3) una cadena de residuos de ácido glutámico. Esta estructura constituye la forma inerte del folato. El tetrahidrofolato (THF) es la forma activa del folato, originado por la reducción de cuatro hidrógenos del anillo de pteridina.

La mayor parte del ácido fólico en los alimentos está en forma de poliglutamato conjugado. En el intestino se desconjuga a la forma de monoglutamato por una enzima de desconjugación. La absorción se produce en toda la extensión del intestino delgado, especialmente en el yeyu-

no proximal. Una vez absorbido por las células epiteliales del intestino, el folato es reducido a THFN5 metilo. Esta es la forma circulante del THF. El THFN5 metilo se distribuye en todo el cuerpo a través de la sangre y se fija en las células por medio de receptores específicos. Una vez en el interior de las células, el THFN5 metilo debe desmetilarse y conjugarse de nuevo para evitar su salida de la célula. La desmetilación es una reacción que requiere vitamina B<sub>12</sub>. Por tanto, en el déficit de vitamina B<sub>12</sub>, el folato queda en su forma metilada (trampa del folato) e impide la formación del THF conjugado, en consecuencia, las células son incapaces de retener el folato lo cual conduce a su disminución en los tejidos.

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

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

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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

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

## DIAGNÓSTICO

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



**Diagnóstico clínico.** La evaluación debe iniciarse con una adecuada historia clínica (síntomas y signos descritos previamente) y una minuciosa exploración clínica de las áreas hematológica, neurológica, digestiva y psiquiátrica. Se debe prestar atención a los hábitos tóxicos, la exposición a fármacos, el estado nutricional y los antecedentes personales. Hay que observar si hay presencia de palidez cutáneo-mucosa y tinte subictérico por eritropoyesis ineficaz (coloración cutánea amarillo-limón), pérdida del sentido del gusto, faringitis, glositis de Hunter (lengua enrojecida, lisa, brillante y ardor lingual), atrofia de la mucosa gástrica, diarrea y absorción intestinal inadecuada. Las manifestaciones neurológicas típicas del déficit de vitamina B<sub>12</sub> están dadas por la neuropatía periférica (parestesias) y la degeneración subaguda combinada de la médula; la desmielinización de los cordones posteriores ocasiona pérdida precoz de la sensibilidad posicional y vibratoria, así como trastornos de la marcha con Romberg positivo. La alteración de los cordones laterales ocasiona espasticidad e hiperreflexia. Con menos frecuencia se observa demencia. Aunque el déficit de ácido fólico no produce alteraciones neurológicas, en las mujeres embarazadas puede ocasionar defectos del tubo neural en el feto.

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

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

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

Los niveles séricos retornan a la normalidad una vez resuelta la anemia. Sin embargo, la determinación de los niveles séricos del ácido metilmalónico y homocisteína es limitada debido a las fluctuaciones séricas de estos metabolitos, lo cuales los hacen poco confiables para monitorizar la respuesta al tratamiento.

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

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

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

## TRATAMIENTO

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

El tratamiento sustitutivo inicial de los pacientes con anemia megaloblástica, mientras se obtienen los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, es administrar ambos elementos. No debe administrarse solo ácido fólico sin tener certeza de una ausencia de déficit de vitamina B<sub>12</sub>,



ya que eso puede precipitar las manifestaciones neurológicas, irreversibles una vez establecidas. En las primeras 24-48 horas de iniciado el tratamiento, los niveles séricos de bilirrubina indirecta y LDH se normalizan. El conteo de reticulocitos aumenta a partir del 4° día del tratamiento, alcanza el acmé a los 8 días y después de dos semanas retorna a valores normales. Los valores de hematocrito y hemoglobina se incrementan 2-3 g/dL cada dos semanas.

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

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

Una alternativa a la vía IM son las dosis elevadas (2.000 µg) por vía oral, que se justifican debido a la presencia de un sistema de transporte poco eficaz y una absorción que es independiente del FI. Aunque la vía oral parece ser tan efectiva como la parenteral, siempre los expertos recomiendan la vía parenteral en las fases iniciales del tratamiento y la oral en mantenimiento, ya que esta vía de administración requiere mayor adhesión. El objetivo de este tratamiento es maximizar la probabilidad de recuperación tanto hemoperiférica como neurológica.

## Bibliografía

- Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodial Int.* 2017; 21(Suppl 1): S83-S92.
- Bastida JM, Lopez-Godino O, Vicente-Sanchez A, et al. Hidden myelodysplastic syndrome (MDS): a prospective study to confirm or exclude MDS in patients with anemia of uncertain etiology. *Int J Lab Hematol.* 2019; 41(1): 109-117.
- Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: a review. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(4): 563-572.
- Cynthia W. Ko, Shazia M. Siddique, Amit Patel, Andrew Harris, Shahnaz Sultan, Osama Altayar. AGA Clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology.* 2020; 8: 1-10.
- Ems T, Huecker MR. Biochemistry, iron absorption. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448204/>.

- Fazal MW, Andrews JM, Thomas J, Saffouri E. Inpatient iron deficiency detection and management: how do general physicians and gastroenterologists perform in a tertiary care hospital?. *Intern Med J.* 2017; 47(8): 928-932.
- Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood Rev.* 2018; 32(5): 361-367.
- Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic anemias: nutritional and other causes. *Med Clin North Am.* 2017; 101(2): 297-317.
- Hudak L, Jaraisy A, Haj S, et al. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter.* 2017; 22(1) doi: 10.1111/hel.12330.
- Kishan Patela, b, Zain Memona, Rebecca Mazurkiewicz. Management of Iron-Deficiency Anemia on Inpatients and Appropriate Discharge and Follow-Up. *JJ Hematol.* 2020; 9(1-2):5-8. Hem1-2):5-8.
- Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 317(19): 1958-1966.
- Reggie M. Thomes and Lori J. Rosenstein, Gundersen Lutheran Health System. Pernicious anemia. *Blood.* 2020; 135(19): 1719.
- Sigismund Lasocki, Frédéric Pène, Hafid Ait-Oufella, Cécile Aubron, Sylvain Ausset, Pierre Buffet, Olivier Huet, et al. Management and revention of anemia (acute bleeding excluded) in adult critical care patients. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020; 39: 655-664.
- Shah A, Fisher SA, Wong H, Roy NB, McKechnie S, Doree C, et al. Safety and efficacy of iron therapy on reducing red blood cell transfusion requirements and treating anaemia in critically ill adults: a systematic review with metaanalysis and trial sequential analysis. *J Crit Care.* 2019; 49: 162-71.
- Sobczynska-Malefora A, Harrington DJ. Laboratory assessment of folate (vitamin B9) status. *J Clin Pathol.* 2018; 71(11): 949-956.
- Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications and management. *Blood.* 2018; 131(5): 505-514.
- Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Ironabsorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017; 4:e524-e533.
- Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, et al. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica.* 2020; 105: 1232-1239.
- Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Bohm M, Doletsky A, Voors AA, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation.* 2017; 136(15): 1374-1383.
- Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 3: CD004655.
- World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and mineral nutrition information system. Geneva: World Health Organization, 2011 (WHO/ NMH/NHD/MNM/11.1). Available at: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. Accessed July 27, 2020.

## CAPÍTULO 2

# ANEMIA HEMOLÍTICA

HILDEBRANDO ROMERO-SANDOVAL

### INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica resulta de un acortamiento de la supervivencia de los glóbulos rojos, normalmente de 90 a 120 días, acompañada de una respuesta insuficiente de la médula ósea. Durante el “proceso hemolítico”, la médula puede aumentar la eritropoyesis 6 a 8 veces en el intento de impedir el descenso de la hemoglobina; sin embargo, cuando la hemólisis es muy intensa y prolongada, la médula claudica y sobreviene la anemia. Los eritrocitos pueden ser eliminados prematuramente de la circulación por los macrófagos del bazo e hígado (hemólisis extravascular) o, con menos frecuencia, al romperse su membrana dentro de la luz del vaso (hemólisis intravascular). Desde el punto de vista académico, las anemias hemolíticas se clasifican en hereditarias o intracorpúsculares, y adquiridas o extracorpúsculares. Se exceptúa de esta clasificación la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), la cual, siendo intracorpúscular, es adquirida.

### ANEMIA HEMOLÍTICA HEREDITARIA

Se debe a diversos factores:

1. Trastornos de la membrana del eritrocito: esferocitosis, elipectocitosis y estomatocitosis.
2. Déficit o ausencia en la producción de alguna de las cadenas de la hemoglobina: síndromes talasémicos.
3. Hemoglobinopatías resultantes de la sustitución de aminoácidos por otros en cualquiera de las cadenas: las hemoglobinopatías S y C.
4. Déficit de enzimas eritrocitarias: deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y piruvatoquinasa.

La anemia hemolítica hereditaria puede presentarse en el neonato y ser tan intensa que se confunde con una “enfermedad hemolítica del recién nacido”; sin embargo, algunos pacientes pasan inadvertidos y solo se detectan en la edad adulta. Pueden presentar esplenomegalia, tendencia a la colelitiasis, úlceras de los miembros inferiores y anomalías óseas. Las alteraciones óseas se observan en la drepanocitosis y en la  $\beta$  talasemia. Cuando la enfermedad es grave y se presenta durante la edad de crecimiento rápido, la actividad de la médula ósea hace que los huesos se expandan y lleven a la deformación del cráneo en forma de torre (turricéfalia), estriaciones de los huesos frontal y parietal y anomalías de los maxilares. La anemia

hemolítica hereditaria cursa con largos períodos asintomáticos, pero son interrumpidos por episodios o crisis de anemia aguda (moderada a grave) e ictericia, generalmente desencadenadas por infecciones de las vías respiratorias superiores. Las crisis en las anemias hemolíticas se explican por diferentes mecanismos:

- **Crisis aplásica.** Se debe a un descenso en la producción de eritrocitos, que puede durar de 5 a 12 días.
- **Crisis hemolítica.** Se produce por un aumento en la destrucción de los glóbulos rojos, con reticulocitosis, hiperbilirrubinemia y aumento de la LDH.
- **Crisis megaloblástica.** La hemólisis crónica aumenta los requerimientos de ácido fólico, lo que conduce a una anemia megaloblástica.

## ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA

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

1. **Anticuerpos:** anemia hemolítica autoinmune y la enfermedad hemolítica del recién nacido.
2. **Infecciones:** sepsis grave.
3. **Traumatismos físicos:** CID, hiperesplenismo, hemoglobinuria del ejercicio extremo y prótesis valvulares.
4. **Agentes físicos:** quemaduras y por el uso de agua destilada: por ej., irrigación vesical después de una prostatectomía.
5. **Alteraciones bioquímicas:** hipofosfatemia.
6. **Enfermedades hepáticas.**
7. **Medicamentos:** metildopa, penicilina, cefalosporinas, isoniacida y clorpromacina.

## DIAGNÓSTICO

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

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

1. **Índice reticulocitario** ( $VR = < 3$ ). El recuento de los reticulocitos es una medida fiable de la respuesta de producción de eritrocitos frente a la anemia; refleja que el paciente tiene una respuesta adecuada a la eritropoyetina (EPO), una médula ósea normal y una cantidad suficiente de hierro, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> para afrontar la situación patológica. Se obtiene de la siguiente manera: si un paciente tiene 15% de reticulocitos con un hematocrito de 28 Vol%, se calcula así:  $15 \times 28/45 = 9,4\%$  (45 representa el hematocrito ideal). En anemias graves, el reticulocito liberado es muy inmaduro. En la MO estimulada, hematocritos de 35, 25 y 15 vol % se correlacionan con una entrega temprana de reticulocitos a

la sangre periférica y una maduración prolongada de 1,5, 2,0 y 2,5 días respectivamente. Para corregir esta maduración prolongada de reticulocitos desplazados, se utiliza el índice de producción reticulocitaria (IPR), el cual es el indicador más preciso de una adecuada respuesta medular frente a la anemia; cuando es mayor de 3 existe una respuesta medular adecuada (anemia regenerativa) y cuando es menor de 3, la respuesta es ineficaz (anemia arregenerativa).

2. Hemoglobina y hematocrito disminuidos.
3. Hemoglobinemia, hemoglobinuria y hemosiderinuria; particularmente en la hemólisis intravascular. La hemoglobinuria da una reacción positiva a la bencidina.
4. Hiperbilirrubinemia moderada a expensas de la indirecta, generalmente por debajo de 5 mg% y LDH aumentada.
5. Frotis de la sangre periférica: aumento de reticulocitos o macrocitos policromatófilos (los primeros se demuestran con el azul cresil brillante y los segundos con la coloración de Wright), normoblastos, anisocitosis, poiquilocitosis (esquistocitos, células falciformes, esferocitos, microsferocitos y glóbulos rojos contraídos), y finalmente, leucocitosis con neutrofilia.
6. La relación mieloide/eritroide disminuye alrededor de 1:1.
7. Sobrevida de los eritrocitos marcados con Cr51. Evalúa cualquier tipo de anemia hemolítica (VR = 27 a 29 días).
8. Pruebas específicas: se hacen según la entidad sospechada; he aquí algunos ejemplos:
  - Esferocitosis hereditaria: prueba de criohemólisis hipertónica, test de eosina 5 maleimide (EMA) por citometría de flujo, SDS-PAGE (sodium dodecyl sulphate polyacrilamide electrophoresis), fragilidad osmótica con las soluciones hipotónicas, prueba de autohemólisis, Ektacytometría (gradiente osmótico).
  - Hemoglobinopatías: electroforesis de la hemoglobina y prueba del metabisulfito.
  - Anemia hemolítica autoinmune: prueba de Coombs directa positiva, esta se debe a la presencia de autoanticuerpos unidos a la membrana del eritrocito.
  - Hemólisis intravascular: se demuestra por una disminución de la haptoglobina y hemopexina plasmática; aumento de la hemoglobina libre y presencia de metemalbúmina plasmática, hemoglobinuria y hemosiderinuria. La haptoglobina es una  $\alpha$  globulina que se fija específicamente a la proteína de la hemoglobina (globulina); el complejo *hemoglobina  $\alpha$  haptoglobina* es depurado en minutos por el SMF; de ahí que un descenso de la haptoglobina (VR = 50-220 mg/dL, sea altamente sugestivo de hemólisis.
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna: prueba de Ham y sacarosa, inmunofenotipo mediante citometría de flujo en sangre periférica para detectar la deficiencia de proteínas ancladas en *glicosilfosfatidil-inositol* (GPI), como CD14, CD16 y CD24, así como *aerolisina* fluorescente (FLAER) para glóbulos blancos y CD55 y CD59 para análisis de glóbulos rojos.
  - Hemoglobina fetal: prueba de resistencia a los álcalis.
  - Deficiencia de *glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa* y *piruvatocinasa*: pruebas cualitativas y cuantitativas de estas enzimas.

## ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

Denominada también “ictericia hemolítica congénita”, es un trastorno hereditario autosómico dominante con una incidencia entre hermanos del 50%, aunque puede haber también formas recesivas. La alteración molecular de la hemólisis consiste en una disminución de la *espectrina* (< de 300.000 moléculas) y la *anquirina*, responsables de anclar la doble capa de lípidos de la red del citoesqueleto del eritrocito, de tal manera que la capa lipídica no está bien sujeta, se vesiculiza, se reduce la superficie de la membrana y la célula se hace redonda y menos deformable. La forma esferoidal que adopta el eritrocito hace que sean atrapados y destruidos en el bazo. Puede aparecer por primera vez en el recién nacido o en el adulto y se puede expresar por una crisis hemolítica, aplásica o megaloblástica, desencadenada por procesos infecciosos o deficiencia de folato. Cursa con anemia, ictericia, esplenomegalia, úlceras en los miembros inferiores y tendencia a la colelitiasis (85%).

El diagnóstico se establece mediante la presencia de microesferocitos en la sangre periférica; autohemólisis entre 10 y 50% (VR= < de 4%), que disminuye al agregar glucosa; además, una prueba de fragilidad osmótica aumentada cuando se exponen a una solución hipotónica. En la actualidad se dispone de una serie de pruebas de laboratorio de mayor especificidad y sensibilidad, por ej., ektacytometría (gradiente osmótico), lisis de glicerol acidificado, prueba de criohemólisis hipertónica, análisis de la eosina-5-maleimide (EMA) mediante citometría de flujo y la SDS-PAGE (sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis). El tratamiento consiste en ácido fólico (2,5 a 5 mg VO diarios) y cuando la anemia es grave se recomienda la esplenectomía (aplicar previamente la vacuna antineumocócica); y la colecistectomía, si existe litiasis vesicular.

## ELIPTOCITOSIS

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

El frotis de la sangre periférica revela eliptocitosis por encima del 25% (VR= hasta un 15%), aunque otras enfermedades pueden cursar con grados variables de eliptocitos, como las talasemias, el déficit de hierro y las anemias mieloptísicas. La prueba de fragilidad osmótica es normal y el tratamiento es semejante al de la esferocitosis.

## TALASEMIAS

Normalmente hay un balance en la síntesis de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  que resulta en una hemoglobina A normal ( $\alpha_2\beta_2$ ). La disminución de la síntesis de cualquiera de las cadenas conduce a una falla

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

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

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

- **Hidropesía fetal por  $\alpha$  talasemia.** La delección afecta los cuatro genes y es incompatible con la vida. Solo se produce en el feto la Hb Bart ( $\gamma_4$ ); recordemos que el feto normal solo sintetiza cadenas  $\alpha$  y  $\gamma$ .
- **Enfermedad por hemoglobina H.** La delección afecta solo a tres genes. Un cromosoma no es adecuado para la síntesis de las cadenas  $\alpha$ , y el otro sí, pero de forma parcial. El 70% de la hemoglobina es Hb A, y el 30% es HbH ( $\beta_4$ ). La Hb H es menos soluble y posee mayor afinidad por el oxígeno. La enfermedad se caracteriza por ser una anemia hemolítica hipocrómica microcítica y cursa con esplenomegalia. El tratamiento es la transfusión de concentrado globular (SOS) y ácido fólico. En raras ocasiones es necesaria la esplenectomía.
- **Rasgo  $\alpha$  talasémico.** La delección afecta solo a dos genes. Existe una discreta disminución de las cifras de hemoglobina. La anemia es microcítica e hipocrómica con un aumento compensador en la cantidad de los glóbulos rojos. La electroforesis de la hemoglobina revela valores de Hb  $A_2$  y Hb F dentro del rango normal.
- **$\alpha$  talasemia silente.** Solo hay un gen afectado y representa al individuo portador (silente) de la enfermedad. El paciente es asintomático y sin anemia (la cantidad de glóbulos rojos está en el nivel normal-alto y, el VCM está normal o ligeramente disminuido).

**$\beta$  TALASEMIA.** Existe un déficit en la síntesis de la hemoglobina por mutaciones puntuales en las cadenas  $\beta$ , el déficit puede ser parcial ( $\beta^+$  talasemia) o total ( $\beta^0$  talasemia). Por lo tanto, hay una disminución o ausencia de la HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ) con aumento de la Hb  $A_2$  ( $\alpha_2\delta_2$ ) y Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Al quedar un exceso de cadenas  $\alpha$  libres se precipitan en los eritroblastos y provocan eritropoyesis ineficaz (aborto intramedular). Por otro lado, en los órganos hematopoyéticos existe un intento



de compensar el déficit con aumento de la actividad eritropoyética, lo que se manifiesta por hepatoesplenomegalia y alteraciones óseas (cráneo en cepillo). Se distinguen los siguientes tipos de  $\beta$  talasemia:

- **$\beta$  talasemia menor o rasgo  $\beta$  talasémico.** Es el estado heterocigoto para una mutación del gen  $\beta$ . Es la forma más frecuente de talasemia en el mundo. Hay una ligera hepatoesplenomegalia, ictericia y anemia. Las cifras de hemoglobina están alrededor de 11-13 g/dL, VCM disminuido, el ADE suele estar normal, el número de glóbulos rojos es normal o aumentado, y en la electroforesis de hemoglobina (prueba básica para el diagnóstico) se aprecian niveles aumentados de HbA<sub>2</sub> y en ocasiones también de HbF, dado que estos dos tipos de hemoglobina no precisan cadenas  $\beta$  para su formación.
- **$\beta$  talasemia intermedia.** Es producida por una mutación genética con expresividad clínica intermedia entre los estados hetero y homocigótico puro. Con respecto a la talasemia menor, la anemia es más intensa, así como las alteraciones óseas. Las cifras de hemoglobina oscilan entre 7-10 g/dL y valores aumentados de HbF. El tratamiento consiste en la transfusión de concentrado globular (SOS) y ácido fólico.
- **$\beta$  talasemia mayor o anemia de Cooley.** Es el estado homocigoto para una mutación del gen  $\beta$  y la forma más grave de anemia hemolítica congénita. Se caracteriza por presentar una anemia grave con ictericia que aparece a partir del cuarto mes de vida (cuando cambia la cadena  $\gamma$  por la  $\beta$ ). De no tratarse en forma precoz, el paciente desarrolla hepatoesplenomegalia gigante, facie mongoloide, alteraciones óseas (cráneo en cepillo) y compromiso cardíaco por la hipoxia crónica. La cifra de hemoglobina es inferior a 7 g/dL, microcitosis, hipocromía acentuada y aumento de la HbF. Es usual observar en estos pacientes compromiso hepático, cardíaco y endocrino secundario a la sobrecarga de hierro (hemocromatosis), lo cual empeora el daño previo de estos órganos. El tratamiento consiste en programas de transfusión durante el período de crecimiento y desarrollo del niño para mantener cifras de hemoglobina en 10 g/dL y evitar las complicaciones secundarias a la hipoxia tisular. Estos pacientes se hacen dependientes de la transfusión, lo cual implica una sobrecarga de hierro que se deben evitar con los quelantes del hierro. En casos de hiperesplenismo o si los requerimientos transfusionales superan los 200 mL/kg/año, está indicada la esplenectomía para reducir los requerimientos transfusionales. El único tratamiento en la actualidad es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Actualmente se están utilizando fármacos que inducen la síntesis de hemoglobina fetal. Con la terapia y manipulación génica, hoy en día se ha logrado comprender el “switch” en la producción de gamma a beta globina, así como los factores de transcripción involucrados en este proceso; de allí la utilidad de esta nueva terapia.

## ANEMIA DREPANOCÍTICA

La drepanocitosis se caracteriza por la presencia de la hemoglobina S (HbS) que resulta de la sustitución del ácido glutámico por la valina en la posición 6 de la cadena  $\beta$ ; con una fuerte tendencia a agregarse cuando está en la forma de desoxihemoglobina. Se observa con mayor frecuencia en África tropical, donde el número de heterocigotos llega hasta un 40%. La frecuencia en América oscila alrededor del 9%. En Venezuela, la mayor incidencia ocurre donde



predomina la población negra, es decir, en la costa centrooriental y en el estado Zulia (Bobures). En las zonas palúdicas se observa un incremento de la HbS, en parte porque el *Plasmodium* aumenta las mutaciones de la hemoglobina normal a HbS (mecanismo de selección natural).

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

#### **Factores hereditarios:**

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

#### **Factores adquiridos:**

- **Desoxigenación.** La HbS forma polímeros cuando es desoxigenada, lo cual lleva a la deformación alargada del glóbulo rojo denominada drepanocitos, responsables de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad como las lesiones vasooclusivas y tisulares. Cuando la PaO<sub>2</sub> desciende por debajo de 15 mm de Hg, un portador de HbS hace crisis falciforme, mientras que un enfermo drepanocítico hace la crisis con una PaO<sub>2</sub> de 40 mm Hg. La hipoxemia puede presentarse en neumonías, uso de anestesia, cirugía, temperaturas extremas, estrés físico o psíquico y ascensos a grandes alturas.
- **Otros factores** que aumentan la formación de drepanocitos son las bajas temperaturas, estasis vascular mayor de 2 a 4 minutos (VR=15 segundos), acidosis y estados hipertónicos intravasculares, como ocurre en la deshidratación.

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

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

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

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

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

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

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

Tratamiento para las crisis de infarto:

- Cubrir al paciente para mantener temperaturas adecuadas y evitar el enfriamiento.
- Hidratación suficiente (de 3 a 4 litros diarios).
- Oxigenoterapia en caso de procesos infecciosos o hipoxemia.
- Transfusiones de concentrado globular para reducir el porcentaje de HbS a menos de 30% en anemias graves; además, disminuyen las crisis aplásicas ocasionadas por *Parvovirus B19*. En algunas oportunidades ayudan al alivio del dolor, junto al acetaminofeno; AINE u opiáceos, si son necesarios. También se ha usado la eritropoyetina para recuperar la anemia.

- Bicarbonato de sodio: hasta 20 g IV diarios en dosis divididas.
- Exanguinotransfusión con recambios hasta de 10 a 20 unidades. Se emplea para pacientes graves que no respondan a las medidas anteriores.

**Fármacos, modificadores de la enfermedad.** En la actualidad el tratamiento para los pacientes con la enfermedad de células falciformes está orientados en tres puntos cardinales: inhibición de la polimerización de la HbS, de las crisis vasooclusivas y la inflamación.

**Inhibición de la polimerización de la HbS.** La hidroxiurea, reduce la crisis drepanocítica al aumentar la concentración de Hb F; además, reduce el recuento de neutrófilos, reticulocitos y monocitos. Se indica en casos de crisis a repetición y anemia grave, a la dosis de 500 mg VO diarios por dos meses; aumentar 500 mg cada 2 meses hasta un total de 2.500 mg diarios (dosis máxima 35 mg/kg diarios). Son necesarios controles hematológicos frecuentes.

**Inhibidor de la histona desacetilasa.** El panobinostat, al eliminar los shARN de los genes HDAC1 o HDAC2 de los progenitores eritroides, se genera un aumento de  $\gamma$ -globina (sin alterar la proliferación celular) y por ende un aumento de la HbF. El voxelotor, se une específicamente al extremo N-terminal de la subunidad alfa (globina) de la HbS, estabiliza el estado de hemoglobina oxigenada y reduce la predisposición a la falciformación.

**Inhibición del DNMT1 (ADN metiltransferasa 1).** El decitabine, participa en el cierre del gen de la  $\gamma$ -globina después del nacimiento y su posterior producción, de allí que la inhibición del DNMT1 aumenta la hemoglobina fetal.

**Sanguinate.** El monóxido de carbono (CO) es un componente bioactivo, contaminante gaseoso, que en teoría puede tener un beneficio terapéutico en la enfermedad de células falciformes, ya que la carboxihemoglobina bloquea la Hb en su forma R (oxigenada) y no se polimeriza. El rol terapéutico del CO se está investigado actualmente con el fármaco *sanguinate* (carboxihemoglobina bovina pegilada) con la finalidad de mantener este estado oxigenado de la Hb en los pacientes con drepanocitosis.

**IMR-687.** La *fosfodiesterasa 9* (PDE9) es una enzima específica encargada de degradar el cGMP (monofosfato de guanosina cíclico), presente en neutrófilos y glóbulos rojos de pacientes con drepanocitosis. Se ha demostrado que el IMR-687, un potente inhibidor, selectivo de la *fosfodiesterasa* aumenta los niveles de cGMP y HbF en los pacientes con la enfermedad.

**Senicapoc.** La deshidratación de los glóbulos rojos está estrechamente controlada por el flujo de salida de potasio a través de 2 vías específicas; uno es el cotransporte de cloruro de potasio y el otro, el flujo de salida de potasio activado por calcio (canal de Gardos). Senicapoc bloquea los canales de Gardos, evita así la deshidratación de los glóbulos rojos con el consiguiente aumento de los niveles de Hb y disminución de la hemólisis.

#### **Inhibición de las crisis vasooclusivas**

- **L-Glutamina (Endari).** La absorción de l-glutamina está aumentada en los pacientes con drepanocitosis para restaurar el NAD intracelular total. El déficit de este exacerba el daño y adhesión de la membrana de los glóbulos rojos al endotelio. La l-glutamina fue aprobado por la FDA para su uso en estos pacientes con el objeto de aumentar en forma significativa el potencial redox de NADH y NAD y así disminuir la adhesión endotelial.

- **Crizanlizumab.** Es un anticuerpo monoclonal contra la P-selectina y su mecanismo de acción es bloquear la adhesión de eritrocitos, neutrófilos y plaquetas activados en el endotelio.
- **Rivipansel.** Es un inhibidor pan-selectina, en especial contra la E-selectina.
- **Propranolol.** Se demostró que reduce de forma significativa la adhesión de los eritrocitos falciformes estimulados por epinefrina.
- **Sevuparina.** Es un polisacárido derivado de la heparina que ha demostrado unirse a las selectinas P y L, la trombospondina, la fibronectina y el factor de von Willebrand, todas involucradas en las crisis vasooclusivas.
- **Poloxamer 188.** Es un tensioactivo de copolímero de bloque no iónico ideado para sellar defectos estables en la microvasculatura restableciendo el flujo sanguíneo y disminución de la viscosidad sanguínea.
- **Vepoloxamer.** Es una forma purificada de poloxamer 188 con propiedades multimecánicas: disminución de la adhesión de los eritrocitos, disminución de la fragilidad de la membrana del eritrocito y del daño orgánico.
- **Ticagrelor.** Actualmente el estudio de fase 3 HESTIA3, evalúa la eficacia y seguridad del ticagrelor versus placebo en la prevención de crisis vasooclusivas en pacientes pediátricos con enfermedad de células falciformes.
- **Inhibición de la inflamación (inflamósoma).** La inflamación continua exacerba el daño orgánico en estos pacientes. La activación persistente de plaquetas, neutrófilos, monocitos, endotelio y factores de coagulación son clave en este círculo vicioso; de allí que se han propuesto diferentes enfoques terapéuticos para evaluar su impacto en pacientes con esta enfermedad.
- **Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y las estatinas.** Han sido estudiadas por sus efectos antiinflamatorios sobre los neutrófilos y la adhesión de monocitos.
- **Simvastatina.** Reduce la adhesión de los glóbulos blancos y, en combinación con la hidroxiurea, disminuye la frecuencia de las crisis vasooclusivas y los biomarcadores de inflamación.
- **Hidroxiurea.** Reduce la crisis drepanocítica al aumentar la concentración de HbF y reduce el recuento de neutrófilos, reticulocitos y monocitos. Se indica en casos de crisis a repetición y anemia grave, a la dosis de 500 mg VO diarios por dos meses; aumentar 500 mg cada 2 meses hasta un total de 2.500 mg diarios (dosis máxima 35 mg/kg diarios). Son necesarios controles hematológicos frecuentes.
- **Quelantes del hierro.** El deferasirox a la dosis de 20 mg/kg.

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

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

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

## HEMOGLOBINOPATÍA C

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

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

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

## ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

Se caracteriza por el acortamiento de la vida media de los glóbulos rojos *in vivo* debido a un proceso autoinmune dirigido contra los eritrocitos del paciente y, como consecuencia se producen manifestaciones clínicas que resultan de la destrucción acelerada de los glóbulos rojos. Predomina en la mujer en más de un 60%, generalmente por encima de los 40 años; también puede afectar a los niños (por lo general menores de 5 años) y adultos, con una incidencia anual de 1 a 3 por cada 100.000 habitantes y ocurre en cualquier grupo étnico. Los autoanticuerpos suelen ser IgG o IgM específicos para los antígenos de los hematíes. Puede ser producida por “autoanticuerpos calientes” (IgG), que actúan a 37 °C, o en “frío” (IgM), que reaccionan a la temperatura ambiente. Se clasifican en primarias o idiopáticas, y secundarias (enfermedades del tejido conectivo, procesos linfoproliferativos, linfomas, cáncer de ovario, infecciones, enfermedades granulomatosas y, finalmente, con el uso de medicamentos como la metildopa por tiempo prolongado o quinidina y la penicilina a dosis altas; se considera que las formas secundarias representan aproximadamente el 50% de todos los casos de anemia hemolítica autoinmune. Las anemias hemolíticas adquiridas primarias tienen mejor pronóstico que las secundarias.

Las manifestaciones clínicas, muchas veces están dadas por la enfermedad primaria, con un curso de remisiones y recaídas. Se puede encontrar anemia, fiebre, ictericia y hepatoesplenomegalia; este último hallazgo es notable en la anemia hemolítica autoinmune secundaria. Son frecuentes las tromboflebitis e infecciones durante el tratamiento a base de inmunosupresores y por la esplenectomía. Los hallazgos de laboratorio son anemia normocítica o macrocítica, reticulocitos, disminución de la haptoglobina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH), aumento de la bilirrubina indirecta y una prueba de antiglobulina directa positiva o Coombs directo positivo (CD+) contra anticuerpos y complemento. El tipo de anticuerpo se identifica con el uso de anticuerpos mono-específicos para inmunoglobulina G (IgG) y C3d. Cuando

los eritrocitos están recubiertos con IgG o IgG más C3d, el anticuerpo es principalmente un anticuerpo caliente. Cuando los eritrocitos están recubiertos solo con C3d, el anticuerpo es frío. Para el diagnóstico de un anticuerpo caliente, el Coombs directo es positivo y para el diagnóstico definitivo de un anticuerpo frío, el título de aglutinina fría debe estar aumentado (>1:512). El diagnóstico puede ser difícil en algunos pacientes debido a anticuerpos IgM calientes, anticuerpos fríos con títulos bajos, Coombs directo negativo o anticuerpos Donath-Landsteiner. Los casos de anemia hemolítica autoinmune secundaria pueden no tener todos los hallazgos de laboratorio típicos de las enfermedades adquiridas, son semejantes a las otras anemias hemolíticas, pero el diagnóstico se comprueba con el Coombs directo positivo, que detecta IgG unidas al glóbulo rojo.

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

- **Corticoesteroides.** Son la primera línea de tratamiento de la anemia hemolítica primaria recién diagnosticada. Cuando la hemólisis es muy acelerada se inicia con metilprednisolona, 1 g IV/día, por 3 días; simultáneamente se administra prednisona, 1 mg/kg VO diaria. Esta dosis inicial se administra hasta que el hematocrito alcanza más de 30 Vol % o se alcanza un nivel de hemoglobina (Hb) por encima de 10 g/dL. También se puede utilizar dexametasona IV 40 mg/día durante 4 días, 2-6 ciclos cada 2-4 semanas. La normalización de la Hb no es necesaria, así como tampoco la negativización del Coombs directo. Si el objetivo descrito inicialmente no se alcanza en 3 semanas, se inicia el tratamiento de segunda línea ya que no es probable una respuesta adicional con el tratamiento con corticoesteroides. Una vez que se alcanza el objetivo del tratamiento, la dosis de prednisona se reduce a 20-30 mg/día en unas pocas semanas, con monitorización de Hb y recuento de reticulocitos. Un régimen de días alternos puede reducir aún más los efectos adversos de los corticoesteroides. Si el paciente está en remisión incluso después de 3 a 4 meses con una dosis de 5 mg de prednisona por día, se hace un intento de retirar los mismos. Todos los pacientes bajo tratamiento con esteroides deben recibir vitamina D, bisfosfonatos, ácido fólico y calcio desde el principio, según la recomendación del American College of Rheumatology.
- **Azatioprina.** Se emplea como segunda línea de tratamiento; produce remisión en el 55% de los pacientes sin causar depresión medular. La dosis es de 2 a 2,5 mg/kg VO diarios.
- **Ciclofosfamida.** Fármaco de segunda línea de tratamiento. Tiene un gran poder citostático y alquilante, por lo que se debe limitar su uso. La dosis es de 100 mg VO diarios o de 500 a 1.000 mg IV en bolo mensual, bajo control estricto hematológico.
- **Rituximab.** Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20, antígeno expresado por las células B linfoides y no por las células plasmáticas. La unión rituximab y las células que expresan CD20 resultan en muerte celular por citotoxicidad, activación del complemento y apoptosis. Es una alternativa para pacientes con anemia hemolítica autoinmune de segunda línea o refractaria a los corticoesteroides y/o la esplenectomía, con un 50% de respuesta y menos toxicidad que otros agentes inmunosupresores.



- **Inmunoglobulina.** El empleo de la dosis convencional (0,4 g/kg) es ineficaz debido a que estos pacientes presentan una gran hiperplasia del SMF, por lo cual requieren altas dosis de inmunoglobulina (1 g por kg por 5 días).
- **Esplenectomía.** Es tan eficaz como el rituximab, con remisiones más duraderas. Sin embargo, el empleo de la esplenectomía ha disminuido gradualmente, a menos del 10% de los casos; principalmente por el aumento del riesgo de infección, sobre todo en el primer año. Este riesgo no se elimina con la vacunación y la profilaxis con antibióticos; la vacunación puede dar como resultado una respuesta subóptima después de la inmunosupresión, por lo tanto, se recomienda antes de comenzar el rituximab, de acuerdo con las directrices de cada centro asistencial.

## DÉFICIT DE GLUCOSA 6-FOSFATO DESHIDROGENASA

Es una anemia hemolítica poco frecuente, ligada al sexo, que predomina en el hombre. La *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)* es una enzima expresada en todas las células de los tejidos donde cataliza el primer paso en la vía de la pentosa fosfato. En los eritrocitos esta es la única vía para la producción de NADPH, que se requiere para mantener el glutatión en el estado reducido (GSH). El fracaso de este proceso deteriora la capacidad de los eritrocitos para contrarrestar el estrés oxidativo, lo que conduce a una crisis hemolítica y anemia grave; en algunos casos compromete la vida del paciente.

La deficiencia de G6PD muestra una marcada heterogeneidad genética. En la actualidad se han descrito más de 186 mutaciones de las 31 previamente conocidas. Las variantes de G6PD más comunes se encuentran en personas nativas de los países mediterráneos (tipo mediterráneo), África (tipo africano; G6PD A), de la India y el sudeste asiático. El análisis de la secuencia de ADN ha demostrado que la gran mayoría de las mutaciones son debidas a sustituciones de aminoácidos individuales, lo que acarrea una disminución en la estabilidad de la enzima o a una eficacia catalítica reducida. El grado de disfunción enzimática detectada en las variantes se corresponde con la gravedad de las manifestaciones clínicas.

La gran mayoría de las personas con deficiencia de G6PD son asintomáticos, incluso la enfermedad permanece sin ser detectada hasta que se exponen a un desencadenante hemolítico exógeno, como infecciones bacterianas o víricas, ingestión de habas (favismo) o fármacos. Los pacientes gravemente afectados consultan por dolor abdominal, ictericia, anemia, hemoglobi-nuria y no presentan esplenomegalia. Sin embargo, algunas personas con deficiencia de G6PD sufren de lo que se conoce como anemia hemolítica crónica no esferocítica (AHCNE), que con frecuencia requieren terapia transfusional, en especial en la variante de clase 1, donde la actividad de G6PD es inferior al 10% de lo normal. Los exámenes de laboratorio son comunes a las anemias hemolíticas, y lo que confirma la enfermedad es una disminución cuantitativa y cualitativa de la *glucosa  $\alpha$  6-fosfato deshidrogenasa* en los eritrocitos, junto con el análisis molecular. Este debe ser considerado en los casos que se requiera un diagnóstico definitivo por razones clínicas, por ej., para confirmar la condición de un paciente recién transfundido, una mujer heterocigótica o una deficiencia enmascarada por una reticulocitosis. Debe recordarse que el análisis molecular no detecta todas las variantes y no refleja la actividad funcional de la

enzima en cada una de ellas y que son afectadas por la concentración de reticulocitos y la vida media útil de los eritrocitos.

El tratamiento consiste en evitar los medicamentos oxidantes (aspirina, quinidina, cloranfenicol, sulfas, dapsona, primaquina, nitrofurantoina, furazolidona y naftalina), terapia oportuna de las infecciones, ácido fólico durante las crisis y concentrado globular si es necesario.

## DÉFICIT DE PIRUVATOCINASA

La deficiencia de *piruvato cinasa* (PK) es un defecto enzimático autosómico recesivo de la vía glucolítica que causa anemia hemolítica congénita no esferocítica. PK cataliza la conversión de fosfoenolpiruvato (PEP) en piruvato, junto con la síntesis de una molécula de ATP. Esta reacción, último paso de la vía glucolítica, es irreversible en condiciones fisiológicas. La enzima requiere cationes monovalentes y divalentes, generalmente  $K^+$   $Mg^{2+}$  +  $Mn^{2+}$  para su actividad. Dado que el eritrocito maduro carece de mitocondrias, es completamente dependiente de la para la producción de ATP y así mantener el metabolismo energético celular. La deficiencia de PK conduce al agotamiento de ATP, lo que afecta la viabilidad de la célula y al acumulo de intermediarios glucolíticos proximales al bloqueo metabólico, en particular 2-fosfoglicerato, 3-fosfoglicerato y 2, 3-difosfoglicerato (2, 3-DPG), que pueden aumentar hasta 3 veces y deteriorar aún más la vía glucolítica.

Las manifestaciones clínicas pueden ir de leves a graves, y son desencadenadas por procesos infecciosos. El grado de anemia es variable desde una anemia muy leve o hemólisis compensada (aumento 2-3 DPG en los eritrocitos con el desplazamiento hacia la derecha en la curva de disociación de oxígeno de la hemoglobina), hasta hidropesía fetal no inmunitaria o anemia neonatal potencialmente mortal. Esto implica que los pacientes se pueden diagnosticar en cualquier momento de su vida. Es frecuente la ictericia neonatal que requiere fototerapia o exanguinotransfusión. El inicio temprano de la anemia suele asociarse con un curso clínico más grave. La anemia tiende a mejorar con la edad y es relativamente constante en la edad adulta, aunque pueden ocurrir exacerbaciones que requieran terapia transfusional.

La esplenomegalia es un hallazgo frecuente en el 80% de los pacientes, y en los casos graves y con altos requerimientos transfusionales puede ser necesaria la esplenectomía. La esplenectomía, aunque no detiene la hemólisis, produce un aumento de las cifras de hemoglobina de 1 a 3 g/dL y puede reducir o incluso eliminar la dependencia transfusional. La sobrecarga de hierro es común tanto en individuos que reciben transfusiones crónicas como en individuos independientes de la transfusión. En los pacientes con deficiencia de PK independiente de la transfusión, la causa de la sobrecarga de hierro no está clara, pero puede implicar cierto grado de eritropoyesis ineficaz. Se han descrito mutaciones hereditarias de hemocromatosis en estos pacientes con sobrecarga de hierro y deficiencia de PK. Los cálculos biliares se detectan con mayor frecuencia después de la primera década de vida incluso después de la esplenectomía.

El diagnóstico suele ser clínico y de laboratorio. Clínico con los hallazgos citados previamente y laboratorio, parámetros de hemólisis crónica: hematocrito y haptoglobina disminuidos, incremento de reticulocitos, lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina. La morfología de los



eritrocitos en la deficiencia de PK suele ser insignificante, y por lo general se describe cierto grado de anisocitosis y poiquilocitosis, con un porcentaje variable (3%-30%) de equinocitos, en especial posterior a la esplenectomía. En los casos graves, se pueden observar normoblastos en el frotis de sangre periférica como consecuencia de una eritropoyesis ineficaz y diseritropoyésis en el frotis de la médula ósea, lo que podría interpretarse erróneamente como una anemia diseritropoyética congénita. Para el diagnóstico definitivo se requieren los análisis enzimáticos específicos (*piruvatocinasa*), que cualitativa y cuantitativamente están disminuidas y la identificación de las mutaciones causales en el gen PKLR.

Entre las complicaciones de la deficiencia de PK se describen las siguientes: crisis aplásica (infecciones por parvovirus), kernicterus, úlceras crónicas en las piernas, pancreatitis aguda secundaria a enfermedad del tracto biliar, absceso esplénico, compresión de la médula espinal por tejido hematopoyético extramedular, hipertensión pulmonar y eventos tromboembólicos en particular en pacientes esplenectomizados. El tratamiento consiste en el manejo adecuado de las infecciones; la anemia marcada hace necesarias las transfusiones; el ácido fólico, la vacuna contra el neumococo y, la esplenectomía si es necesaria. Un avance importante en el tratamiento de esta enfermedad es lo que se conoce como terapias modificadoras de la enfermedad, entre ellos los activadores de *piruvatocinasa* (Mitapivat) y la terapia génica, enfoques innovadores dirigidos a la enfermedad que pueden transformar el fenotipo clínico de estos pacientes.

## Bibliografía

- American Society of Hematology. Sickl e-cell research priorities; 2019. <https://www.hematology.org/Research/Recommendations/Sickl e-Cell/3151.aspx>. Accessed February 12, 2020.
- Bancone G, Gornshaw G, Chu CS, Porn P, Pal S, Bansil P, Domingo GJ & Nosten F. Validation of the quantitative point-of-care CareStart biosensor for assessment of G6PD activity in venous blood. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0196716.
- Barcellini W. The relationship between idiopathic cytopenias/dysplasias of uncertain significance (ICUS/IDUS) and autoimmunity. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10(7): 649-657.
- Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2021; 137(10): 1283-94.
- Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A. Current and emerging treatment options for autoimmune hemolytic anemia. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14(10): 857-872.
- Barcellini W, Giannotta J, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: primary risk factors and diagnostic procedures. *Expert Rev Hematol*. 2020; 13(6): 585-597.
- Bianchi P, Elisa Fermo E, Glader B, et al. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase (PK) deficiency: consensus recommendations on the diagnosis of PK deficiency. *Am J Hematol*. 2019; 94(1): 149-161.
- Brodsky RA. Warm autoimmune hemolytic anemia. *N Engl J Med*. 2019; 381(7): 647-654.
- Cazzola Mario. Introduction to a review series on inherited anemias. *Blood*. 2020; 136(11): 1215-1216.
- Cazzola M. Manejo de la deficiencia de piruvato cinasa en niños y adultos. *Blood*. 2020; 136(11): 1215-1216.
- Cintho Ozahata M, Page GP, Guo Y, et al. Clinical and genetic predictors of priapism in sickle cell disease: results from the recipient epidemiology and donor evaluation study III Brazil Cohort Study. *J Sex Med*. 2019; 16: 1988-1999.
- Coates TD, Chal acheva P, Zeltzer L, Khoo MCK. Autonomic nervous system involvement in sickle cell disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018; 68: 251-262.
- Correia CR, Soares AT, Azurara L, Palaré MJ. Use of gabapentin in the treatment of chronic pain in an adolescent with sickle cell disease. *BMJ Case Rep*. 2017: bcr2016218614.
- Dampier C, Palermo TM, Darbari DS, Hassell K, Smith W, Zempsky W. AAPT diagnostic criteria for chronic sickle cell disease pain. *J Pain*. 2017; 18: 490-498.

- Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: focus on molecular aspects. *Front Oncol.* 2020; 9: 1435.
- Gomez-Manzo S, Marcial-Quino J, Ortega-Cuellar, Serrano-Posada H, Gonzalez Valdez A, Vanoye Carlo A, et al. Functional and biochemical analysis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants: elucidating the molecular basis of G6PD deficiency. *Journal of Catalysis.* 2017; 7: 135.
- Grace Onimoe MD y Seth Rotz MD. Enfermedad de células falciformes: una actualización de atención primaria. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2020; 87(1): 19-27.
- Grace RF, Mark Layton D, Barcellini W. How we manage patients with pyruvate kinase deficiency. *Br J Haematol.* 2019; 184(5): 721-734.
- Hill A, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A, British Society for Haematology. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2017; 176(3): 395-411.
- Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, et al; Working Study Group on Red Cells and Iron of the EHA. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica.* 2017; 102(8): 1304-1313.
- Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020; 41: 100648.
- Kutlar A, Kanter J, Liles D. Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroup of patients with sickle cell disease: a SUSTAIN study analysis. *Am J Hematol.* 2019; 94: 55-61.
- Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2016; 30: 373-393.
- Roper D, Layton M, Rees D, Lambert C, Villainy T, De la Salle B, D'Souza C. Laboratory diagnosis of G6PD deficiency. A British Society for Haematology Guideline British. *Journal of Hematology.* 2020; 189: 24-38.
- Schwaller J, Moriggl R, Béné MC, Jäger U, Horny HP, Hermine O, Schimmel M, et al. Inflammatory and endothelial markers during vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2017; 92: e634-e636.
- Valent P. ICUS, IDUS, CHIP and CCUS: diagnostic criteria, separation from MDS and clinical implications. *Pathobiology.* 2019; 86(1): 30-38.
- Valent P, Büsche G, Theurl I, Uras IZ, Germing U, Stauder R, et al. Normal and pathological erythropoiesis in adults: from gene regulation to targeted treatment concepts. *Haematologica.* 2018; 103(10): 1593-1603.

## CAPÍTULO 3

# APLASIA MEDULAR

HILDEBRANDO ROMERO-SANDOVAL

### INTRODUCCIÓN

Con el término de aplasia medular se define un grupo de alteraciones no neoplásicas de la hematopoyesis, de etiología y fisiopatología compleja, que tienen en común citopenias. Se define como una pancitopenia con médula ósea hipocelular, en ausencia de un infiltrado anormal o, fibrosis medular junto con el compromiso de al menos 2 líneas celulares en sangre periférica (criterios de Camitta), a saber: umbral de hemoglobina menor de 10 g/dL, conteo de plaquetas menor de  $50 \times 10^9/L$  y conteo de neutrófilos menor de  $1,5 \times 10^9/L$ . Es considerada el resultado de una destrucción inmunomediada de las células hematopoyéticas. La identificación de trastornos clonales tardíos en el 10% al 20% de los pacientes posterior a terapia inmunosupresora, plantea la pregunta de si algunos pacientes con aplasia medular realmente tienen una enfermedad premaligna y solo se está posponiendo lo inevitable, apoyado por la identificación de mutaciones somáticas que involucran el componente ARN de la telomerasa (TERC) y la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) y, más recientemente, genes relacionados con neoplasias mieloides, en una proporción significativa de los pacientes.

La incidencia de la aplasia medular estimada en los países europeos es de 1,5 a 2 casos por millón de habitantes/año. La prevalencia en Venezuela, así como otros países latinoamericanos, oscila alrededor de 0,16 a 0,96 por cada 1.000 egresos hospitalarios. Puede presentarse a cualquier edad, pero se describen tres picos: uno de 2 a 5 años secundario a trastornos hereditarios o congénitos; otro entre los 20 y 25 años y, el último y más numeroso a partir de los 55 o 60 años.

La aplasia medular forma parte de lo que se conoce en la actualidad como insuficiencias medulares, las cuales se clasifican en congénitas y adquiridas. Con el desarrollo de nuevas técnicas moleculares, se ha determinado que aproximadamente el 85%-90% de las insuficiencias medulares son adquiridas y el 10%-15% restante tienen una base genética conocida, siendo estas a su vez más frecuentes en la edad pediátrica (**TABLA 2**). Puede tener un curso fatal, con una sobrevida media de 3 a 6 meses o ser de evolución crónica por varios años. Para los años 70, la mortalidad en adultos oscilaba alrededor del 80%-90%, en la actualidad la sobrevida global es alrededor del 80%-90%, en los niños, cuando es adquirida, se acerca al 50%. Los pacientes que desarrollan la enfermedad como consecuencia de un agente conocido tienen mejor pronóstico que los de causa idiopática.

**TABLA 2.** Insuficiencias medulares.

| Tipo                     | Congénita   | Adquirida                     |
|--------------------------|---|-------------------------------|
| <b>Eritroblastopenia</b> | Síndrome de Blackfan-Diamond  | Aplasia pura de la serie roja |
| <b>Neutropenia</b>       | Síndrome de Kostmann<br>Disgenesia reticular<br>Síndrome de Shwachman-Diamond | Idiopática<br>Medicamentos    |
| <b>Trombocitopenia</b>   | Amegacariocítica  | Idiopática<br>Medicamentos    |
| <b>Global</b>            | Anemia de Fanconi<br>Disqueratosis congénita                                  | Aplasia medular adquirida     |

Aproximadamente un 50% de los pacientes se desconoce la etiología, y muchas veces es difícil identificar un agente causal debido al excesivo contacto con medicamentos, nebulizadores, insecticidas, tintes para el cabello, agentes lubricantes, agua no embotellada, contaminación atmosférica y radiaciones. La aplasia medular se clasifica en congénitas y adquiridas.

**Congénitas:**

- Anemia de Fanconi.
- Disqueratosis congénita.

**Adquiridas:**

- Medicamentos y sustancias: Dependientes de la dosis (agentes quimioterápicos, benceno, alcohol, arsénico). Por idiosincrasia (cloranfenicol, fenilbutazona, metimazol, inhibidores de la anhidrasa carbónica, sales de oro).
- Radiaciones.
- Infecciones; Tuberculosis miliar, hepatitis viral B y C, mononucleosis infecciosa (VEB, citomegalovirus) y parvovirus.
- Inmune: celular y humoral.
- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

**DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de aplasia medular es clínico y de laboratorio.

**Clínico**

**Anamnesis.** Aunque la mayoría de los casos de aplasia medular son adquiridos, se debe recopilar con exactitud todos los antecedentes personales. Antecedentes de anemia de causa no determinada, ictericia, hemoglobinuria o fenómenos de trombosis; esto debe hacer pensar en HPN como un evento previo a la aplasia. Antecedentes recientes de ictericia, hepatomegalia o alteraciones en el perfil hepático pueden sugerir una aplasia posthepatitis. También es importante registrar contacto previo con sustancias tóxicas, como posibles exposiciones profesionales o agentes nocivos ambientales en su entorno (bencenos, pinturas, insecticidas); igualmente, el consumo de medicamentos habituales o tomados esporádicamente, suplementos de salud

y plantas medicinales. Cualquiera que sea el medicamento o producto sospechoso debe ser interrumpido temporalmente hasta asegurar que no es responsable de la aplasia medular.

En el Internacional Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, reportan como causa probable de aplasia medular el contacto con sustancias químicas o fármacos durante 29 días continuos, en un periodo de 180 días previos a la admisión del paciente.

**Antecedentes familiares.** Recopilar información acerca de patología hematológica previa o enfermedades en la infancia que puedan ayudar a filiar una etiología congénita. En general, la sintomatología asociada a la aplasia medular suele presentarse de manera subaguda. Los síntomas de presentación más frecuentes son los relacionados con la anemia (cansancio, disnea, dolor precordial, palpitaciones y mareos) o trombocitopenia (petequias, equimosis, sangrado por mucosas como epistaxis, gingivorragias, sangrado digestivo, sangrado menstrual profuso y prolongado). La fiebre o infecciones no son frecuentes como síntoma inicial, pero aparecen con el curso crónico de la enfermedad y son expresión de leucopenia. Las infecciones son por lo general bacterianas (piel y mucosas), frecuentemente son graves, que llevan a sepsis.

**Exploración física.** El examen físico puede proporcionar datos sobre la etiología de la aplasia y ayuda a detectar complicaciones emergentes, como infecciones y otras condiciones médicas. Se deben cuantificar el peso, estatura, signos vitales y una exploración física detallada por órganos y sistemas. Por lo general, no se detectan lesiones cutáneas ni de tejidos blandos, linfadenopatías ni hepatoesplenomegalia salvo por infecciones o trastornos asociados. En adolescentes y adultos jóvenes, una baja estatura, trastornos de pigmentación y anomalías esqueléticas, en particular el dedo pulgar, son sugestivas de la anemia de Fanconi, pero hasta un 30% de los pacientes pueden no presentar estas malformaciones. La tríada de distrofia ungueal, pigmentación reticular de la piel y leucoplasia oral son características de la Disqueratosis congénita.

## DIAGNÓSTICO

El hallazgo hemoperiférico característico de la aplasia medular es la pancitopenia, en ocasiones precedida por una citopenia o bicitopenia. Es conveniente revisar resultados de análisis de laboratorio previos, ya que la evidencia de citopenias previas o progresivas en las últimas 6 semanas refuerza la sospecha de aplasia medular. En pacientes con médula ósea hipoplásica y defectos de GATA2-MonoMac (monocitopenia con susceptibilidad a micobacterias) cursan con monocitopenia, deficiencias de linfocitos B, NK y células dendríticas. Como protocolo de estudio se recomienda la realización de los siguientes análisis:

- **Hemograma completo.** Hematocrito, hemoglobina, contejo de reticulocitos, leucocitos y plaquetas, frotis de sangre periférica y cuantificar hemoglobina fetal.
- **Coagulación.** Perfil básico de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de trombo-plastina parcial, tiempo de trombina, fibrinógeno, dímero D).
- **Citometría de flujo. (Multiparamétrico de 6 colores con FLAER).** Todos los pacientes deben someterse a pruebas de detección de HPN mediante citometría de flujo en sangre periférica para detectar la deficiencia de proteínas ancladas en glicosilfosfatidil-inositol (GPI), como CD14, CD16 y CD24, así como aerolisina fluorescente (FLAER) para glóbulos blancos y CD55 y CD59 para análisis de glóbulos rojos.

- **Bioquímica sanguínea.** Electrolitos, glucemia, LDH, ácido úrico, urea, creatinina, AST, ALT, FA, bilirrubina total y fraccionada, proteínas totales y fraccionadas, niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, metabolismo del hierro (ferritina, hierro sérico, transferrina, porcentaje de saturación de transferrina), análisis de función pancreática exocrina (tripsinógeno pancreático, isoamilasa sérica), en especial en pacientes pediátricos con sospecha de síndrome de Shwachman-Diamond.
- **Análisis de microbiología.** Determinación de virus de hepatitis A, B y C, virus herpes (virus de Epstein-Barr, CMV), VIH, parvovirus B<sub>19</sub>.
- **Inmunología.** Factor reumatoide, ANA, CH50, C3, C4.
- **Imagenología.** Radiografía de tórax, ecografía abdominal, RM cerebral en caso de disfunción neurológica.
- **Tipaje HLA.** El tipaje HLA del paciente y sus familiares de primer grado, debe realizarse lo antes posible tras el diagnóstico de la enfermedad con la finalidad de, ser necesario, sugerir el trasplante como primera opción terapéutica.
- **Estudio de médula ósea.** Para establecer el diagnóstico de aplasia medular, además del aspirado medular, es imprescindible obtener una biopsia de médula ósea para evaluar celularidad, fibrosis o infiltrados anormales (diagnóstico definitivo). Si con el trocar de punción no se puede obtener un aspirado adecuado (*Dry Tap* o *Blood Tap*), se debe sospechar otro diagnóstico diferente a la aplasia, como infiltración de la médula ósea (mieloptosis) o fibrosis (primaria o secundaria). Para poder realizar un adecuado estudio histológico, el cilindro de biopsia de médula ósea debe tener al menos 2 cm de longitud. Asimismo, se debe evitar la biopsia tangencial ya que, aun en condiciones normales, la médula subcortical es más hipocelular que la profunda. En el frotis de la médula ósea la eritropoyesis está reducida o ausente, así como la megacariopoyesis y los precursores mieloides. Los linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y mastocitos pueden estar aumentados en cantidad sin alteraciones morfológicas (células residuales).

En el estudio histológico, la médula ósea es hipocelular, con espacios grasos prominentes. No debe existir aumento de la reticulina, ni tampoco elementos displásicos (dishemopoyesis) o blastos. La celularidad debe ser inferior al 25% de lo que corresponde a la edad del paciente. Si la hipocelularidad no es tan marcada (25%-50%), la celularidad hematopoyética debe ser menor del 30%. Es importante resaltar que en un porcentaje de casos la muestra de la biopsia es hipocelular en su totalidad, pero en ocasiones la hipocelularidad es irregular con áreas hipocelulares y otras con celularidad conservada (médula en damero o mosaico). En fases iniciales de la enfermedad se pueden apreciar macrófagos con hemofagocitosis y edema intersticial; acúmulos linfoides maduros en el contexto de enfermedades autoinmunes sistémicas, como artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico; así como, acúmulos de células eritroides o precursores granulocíticos en un estadio de maduración y diferenciación adecuada.

En pacientes pediátricos, el diagnóstico diferencial con citopenias refractaria hipoplásica de la infancia (SMD hipoplásico) suele ser complejo, sobre todo en ausencia de alteraciones citogenéticas. La citopenia refractaria puede presentar una distribución en “mosaico” en medio de una médula ósea grasa. Los criterios diagnósticos de ambas entidades se encuentran especificados en la clasificación de la OMS del 2016. El Grupo Europeo de Mielodisplasia Pediátrica

(EWOG) recomienda la realización de dos biopsias (con dos semanas de diferencia) para la confirmación diagnóstica, así como la revisión de esta por hematólogos con experiencia en este tipo de casos.

## Genético y molecular

La etiopatogenia de las insuficiencias medulares es variable y la realización de estudios genéticos, como el cariotipo o estudios moleculares en estos pacientes proporciona importante información para el diagnóstico, pronóstico, así como respuesta a ciertos tipos de fármacos, en caso de detectarse trastornos clonales. Es importante conocer que los pacientes con aplasia medular pueden desarrollar mutaciones adquiridas que pueden permanecer estables durante años o evolucionar hacia una HPN, un SMD o una leucemia mieloide aguda (LMA) y en menor proporción tumores sólidos.

- **Estudios genéticos convencionales: Cariotipo y FISH.** Siempre deben formar parte del protocolo de estudio del paciente con aplasia medular. Los análisis genéticos por medio del cariotipo y FISH con sondas para los cromosomas 5, 7, 8 y 13 están indicados con la finalidad de descartar la presencia de un SMD hipoplásico, así como evaluar la aparición de alteraciones clonales en el seguimiento de estos pacientes. La anomalía cromosómica más frecuente en la aplasia medular es la pérdida de heterocigosidad en el brazo corto del cromosoma 6 (disomía uniparental adquirida, 6pUPD), seguida por las anomalías de los cromosomas 7, 8 y 13. En una médula ósea hipocelular, el cariotipo puede no ser evaluable por la dificultad de obtener suficientes metafases. En estos casos, el cariotipo molecular sería una buena alternativa, a pesar de que esta tecnología no permite detectar la presencia de translocaciones balanceadas.
- **Estudios genéticos específicos: Test de fragilidad cromosómica y evaluación de telómeros.** Estos análisis deben estar incluidos en el protocolo diagnóstico de todo paciente menor de 50 años y previo a un trasplante alogénico en su donante haploidéntico. Se suele realizar en muestras de sangre periférica, mediante el análisis de las roturas cromosómicas tras incubación de las células con diepoxibutano.

Hasta hoy día, no hay clara indicación de cuándo evaluar el acortamiento de los telómeros, si bien es importante conocer que la penetrancia de estas enfermedades es variable y suelen manifestarse posterior a los 50 años, se recomienda su realización en todos los pacientes, en especial los jóvenes. Este estudio se realiza en muestras de sangre periférica. La técnica estándar de oro es el flow-FISH (Flow Fluorescence *in situ* Hybridization), pero otras técnicas como la PCR cuantitativa también ofrece resultados confiables.

- **Estudios moleculares.** Con el desarrollo de las nuevas tecnologías de secuenciación (next generation sequencing o NGS), el número de genes con valor diagnóstico o marcadores de transformación leucémica se ha incrementado en forma notable. Al contrario que con el cariotipo, una hipocelularidad medular no suele ser limitante, pues la cantidad de ADN necesario a utilizar es cada vez menor. El estudio molecular permite confirmar el diagnóstico de pacientes con insuficiencia medular de etiología congénita como anemia de Fanconi o disqueratosis congénita además de su evolución clonal. En este sentido, los genes relacionados con las mutaciones clonales adquiridas en los pacientes con aplasia medular



incluyen DMNT3A (gen de metilación de ADN), ASXL1 (gen represor de transcripción), BCOR y BCORL1 (genes relacionados con apoptosis) y PIG-A (relacionado con la expresión de moléculas de resistencia a lisis por complemento en HPN). Actualmente, los estudios moleculares mediante técnicas de secuenciación masiva permiten realizar el diagnóstico específico de un número significativo de síndromes que se asocian a insuficiencias medulares, pero, fuera del campo de investigación, no se recomienda su uso para seguimiento de evolución clonal. Sin embargo, hemos de señalar que, aunque dichos estudios no se realizan de rutina, pueden ser útiles en un futuro a la hora de elegir el tratamiento más idóneo para el paciente.

## Fisiopatología

En la mayoría de los casos, la aplasia medular es una enfermedad inmunomediada. Las rutas celulares y moleculares se han cartografiado con detalle tanto para las células efectoras (linfocitos T) como para las células diana hematopoyéticas (Stem cell, precursoras y progenitoras). La exposición a precipitantes ambientales específicos, a factores genéticos del huésped y características individuales de la respuesta inmune explica su escasa frecuencia, su comportamiento clínico y patrones de respuesta al tratamiento. Entre los mecanismos involucrados en la génesis de la aplasia medular, tenemos:

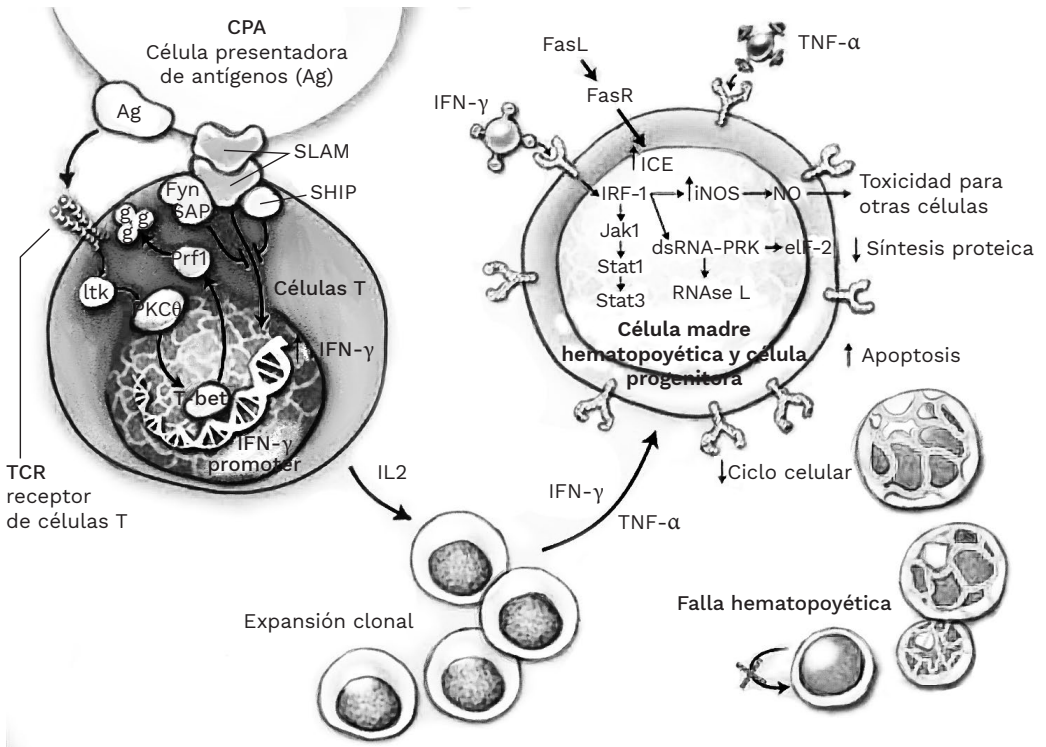
- **Autoantígenos.** En el 40% de los pacientes con aplasia medular se han determinado anticuerpos contra ciertos antígenos específicos (a partir de la detección de anticuerpos en el suero de los pacientes contra una biblioteca de péptidos mediante la expresión de genes en el hígado fetal o en líneas de células leucémicas) entre ellos un anticuerpo IgG contra la Kinectina, “la antikenectina”, no detectado en voluntarios sanos o pacientes con enfermedades por ej., talasemia o anemia de células falciformes con requerimientos transfusionales aumentados, pero si en pacientes con aplasia medular transfundidos o no, lo cual sugiere que el desarrollo de autoanticuerpos antikenectina no eran expresión de alorreactividad relacionada con la transfusión. Estudios serológicos negativos de pacientes con otras enfermedades autoinmunes, por ej., LES, AR, EM incluso hepatitis (aplasia medular secundaria a hepatitis) consolidaron la asociación específica de respuestas de antikenectina con aplasia medular. Estos resultados confirman la hipótesis de que una respuesta inmune humoral contra antígenos hematopoyéticos (kinectina) es otro mecanismo fisiopatológico de pacientes con esta enfermedad.
- **Destrucción de la médula ósea de células T inmunomediada.** Desde Hace décadas se ha propuesto un mecanismo inmune en la génesis de la enfermedad, a partir de la recuperación de la hematopoyesis en pacientes que no se injertaron posterior al trasplante de células madre hematopoyéticas, atribuyéndose la renovación en la producción de células sanguíneas autólogas al régimen de acondicionamiento, siendo la respuesta a estas terapias inmunosupresoras la mejor evidencia de una fisiopatología inmune. Las células efectoras se han identificaron mediante inmunofenotipificación como células T citotóxicas activadas que expresan citosinas Th1, especialmente interferón  $\gamma$ . Las células CD8 que contienen interferón intracelular son mensurables directamente en sangre periférica, y la expansión oligoclonal de las células CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup>, se identifican mediante: análisis de citometría de



flujo para las subfamilias V $\beta$  del receptor de células T (TCR); espectroscopía para detectar la desviación de la longitud de CDR3; y secuenciación de la región CDR3 para establecer un clonotipo molecular. En general, los pacientes en el momento de la enfermedad expresan expansiones oligoclonales de algunas subfamilias V $\beta$ , que disminuyen o desaparecen posterior a una terapia exitosa; así mismo, predicen recaídas por la reaparición de nuevos clones (o los originales) paralelo a la respuesta inmune.

Los antígenos son presentados a los linfocitos T por las células presentadoras de antígeno (CPA), activando las células T e induciendo su proliferación. En condiciones normales, T-bet, un factor de transcripción se une a la región promotora de interferón- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) e induce su expresión génica. SAP se une a Fyn y modula la actividad de SLAM en la expresión de INF- $\gamma$ , disminuyendo la transcripción de genes, donde los pacientes con aplasia medular expresan T-bet y niveles bajos de SAP. El INF- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  regulan positivamente los receptores celulares de otras células T y también al receptor Fas. El aumento de la producción de interleucina-2 conduce a la expansión policlonal de las células T. La activación del receptor Fas por el ligando Fas conduce a la apoptosis de las células diana. Algunos efectos del INF- $\gamma$  están mediados por el factor regulador de interferón 1 (IRF-1), que inhibe la transcripción de genes celulares y su entrada al ciclo celular. El INF- $\gamma$  es un potente inductor de muchos genes celulares, incluida la sintasa de óxido nítrico inducible (SONI), y la producción del gas tóxico óxido nítrico (ON) que exagera aún más la toxicidad. Todo lo anterior, conducen a una disminución del ciclo celular y a la muerte celular por apoptosis (FIG. 1).

FIG. 1. Destrucción inmune de la hematopoyesis. Adaptado de Young NS, et al., 2006.



## Hematopoyesis

El ataque inmunológico conduce a una insuficiencia medular. La ausencia de hematopoyesis resultante se dedujo por la apariencia vacía de la médula ósea en los primeros casos descritos (necropsia). Las espículas vacías en un aspirado de médula ósea, las escasas o ninguna célula CD34 mediante citometría de flujo y un número mínimo de colonias derivadas de progenitores hematopoyéticos reflejan la grave disminución de las células hematopoyéticas que definen esta enfermedad.

Una característica peculiar de los glóbulos blancos en la aplasia medular son los telómeros cortos. Al principio, el acortamiento de los telómeros se atribuyó a una disminución de las células madre. Sin embargo, el descubrimiento inicial mediante análisis de ligamiento en grandes genealogías, de que la disqueratosis congénita (ligada al cromosoma X) era consecuencia de mutaciones en los genes *DKC1* y *TERC* en algunos pacientes autosómicos dominantes, fue prueba suficiente para explicar que una anomalía genética era la responsable de los telómeros cortos. En condiciones fisiológicas, en un intento por reparar estas anomalías en los telómeros codificada por *TERC*, participa una telomerasa transcriptasa inversa codificada por *TERT*, y otra proteína, la disqueratina producto del gen *DKC1*, que finalmente conducen a la duplicación de nucleótidos y consiguiente prolongación de los telómeros, eventos que no se cumple en algunos pacientes con aplasia medular, debido a una mutación en dichos genes.

Todas estas mutaciones heredadas en los genes que reparan o protegen los telómeros son factores de riesgo genético para la aplasia medular, porque confieren un compartimiento de células madre hematopoyéticas cuantitativamente reducido y cualitativamente inadecuado para mantener una inmunidad apropiada. Los telómeros son cortos en un porcentaje amplio de pacientes con aplasia medular, pero las mutaciones solo han sido identificadas en el 10% de los casos. La explicación más plausible es la participación de otros genes, incluidos nuevos genes del complejo de reparación, proteínas de unión a telómeros, otras vías alternas desconocidas del sistema de reparación, algunas helicasas de ADN y alteraciones en la replicación de las células madre.

## Evolución clonal

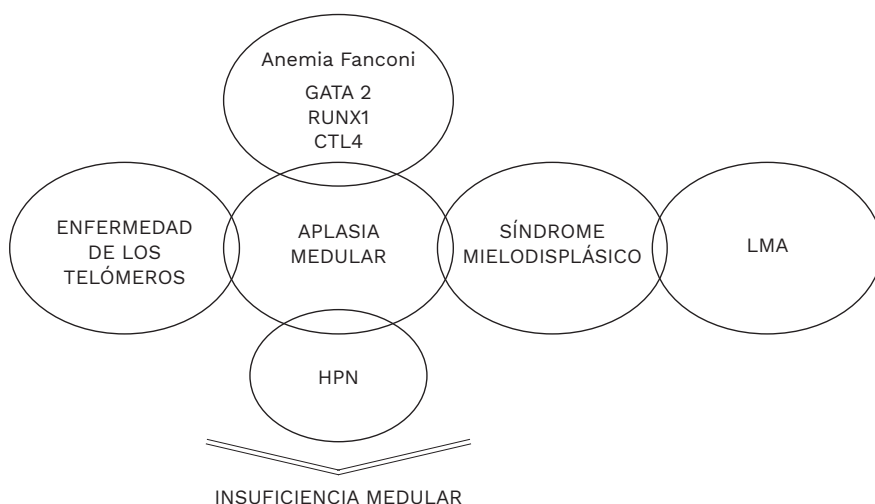
Clínicamente, la anemia aplásica puede coexistir o evolucionar hacia otras enfermedades hematológicas que se caracterizan por la proliferación de clones celulares distintivos, como la HPN o SMD. No está del todo claro en la aplasia de medula, si su producción se debe a mecanismos inmunes o si se trata de una enfermedad premaligna. La presencia de clones diminutos en el momento del diagnóstico de aplasia medular, detectados mediante estudios fenotípicos (citometría de flujo para HPN o citogenéticos (hibridación fluorescente *in situ* para MDS), genera problemas en el momento de clasificar la enfermedad, en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes .

**Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).** Un cincuenta por ciento de los pacientes con aplasia medular en el momento del diagnóstico poseen poblaciones expandidas de células de HPN, fácilmente detectadas por citometría de flujo debido a la ausencia de proteínas de membrana unidas a glicosilfosfatidilinositol, resultado de mutaciones del gen *PIG-A* somático.

La mayoría de estos clones son pequeños y no dan clínica de hemólisis o trombosis, sino que predomina la insuficiencia medular (“aplasia medular/síndrome de HPN”), por lo que estos pacientes con HPN y deficiencia hematopoyética pueden ser diagnosticados erróneamente como aplasia medular.

**Síndrome mielodisplásico (SMD).** Los pacientes con aplasia medular pueden cursar con patrones estereotipados de aneuploidía, por ej., la monosomía 7 o la trisomía 8. La trisomía 8 es un SMD con alteraciones inmunes análogo a la aplasia medular. Los pacientes por lo general presentan expansiones de células T oligoclonales y responden a la terapia inmunosupresora. Estos oligoclonos de células T reconocen células aneuploidías, en especial el antígeno WT1 altamente expresado y no ser eliminados por genes antiapoptóticos como el c-myc, survivina o CDK1. En la trisomía 8, las células anormales a las que se dirige el sistema inmune son seleccionadas por su capacidad para sobrevivir al ataque de linfocitos citotóxicos. La monosomía 7 también es una anomalía citogenética frecuente en la aplasia medular, de pronóstico adverso y suelen cursar con citopenias refractarias o evolucionar a una leucemia aguda (**FIG. 2**).

**FIG. 2.** Causas de insuficiencia medular y evolución. Adaptado del Grupo español de trasplante hematopoyético y terapia celular. Diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares. España, 2019.



## CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DE APLASIA MEDULAR

El diagnóstico de aplasia medular está establecido tanto por criterios clínicos, laboratorio (pancitopenia) e histológico (médula ósea hipocelular), sin infiltrados anormales ni fibrosis medular. Los criterios de gravedad de aplasia medular (Camitta, modificados 1998) se muestran en la

**TABLA 3.**

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es mejorar las citopenias, ofreciendo una mejor calidad de vida y por ende mayor supervivencia. Las opciones de tratamiento y el objetivo deseado se deben analizar de forma individual en cada paciente. Todos los pacientes con aplasia medular grave o muy

**TABLA 3.** Criterios de severidad de aplasia medular.

|                            | <b>Aplasia medular no grave</b> | <b>Aplasia medular grave</b>                                    | <b>Aplasia medular muy grave</b>                                |
|----------------------------|---------------------------------|---|---|
| <b>Eritrocitos</b>         | Hb <10 g/dL                     | Reticulocitos <20 x 10 <sup>9</sup> /L                          | Reticulocitos <0,2 x 10 <sup>9</sup> /L                         |
| <b>Neutrófilos</b>         | 0,5-1,5 x 10 <sup>9</sup> /L    | <0,5 x 10 <sup>9</sup> /L                                       | <20 x 10 <sup>9</sup> /L  |
| <b>Plaquetas</b>           | 20-50 x 10 <sup>9</sup> /L      | <20 x 10 <sup>9</sup> /L  | <20 x 10 <sup>9</sup> /L  |
| <b>Celularidad medular</b> | Disminuida                      | <25% o (25%-50% con <30% de células hematopoyéticas residuales) | <25% o (25%-50% con <30% de células hematopoyéticas residuales) |

grave, y aquellos pacientes con aplasia medular no grave, pero citopenia grave de al menos una línea celular, deben iniciar tratamiento.

### Terapia de soporte

- Identificar la posible causa y evitar futuras exposiciones a sustancias, fármacos y tóxicos.
- Se deben administrar transfusiones de hemocomponentes para mejorar la calidad de vida.
- No se recomienda un umbral de hemoglobina para los pacientes, debe individualizarse según las comorbilidades.
- Seleccionar sangre con fenotipo (Rh y Kell) compatible para reducir el riesgo de aloinmunización.
- Se debe indicar transfusiones profilácticas de concentrado plaquetario en pacientes con sangrado activo que reciben tratamiento, caso contrario, se indicaran SOS (refractoriedad plaquetaria). Se recomienda como umbral un conteo de plaquetas (previo a la transfusión) de 10 x 10<sup>9</sup>/L. En los pacientes con factores de riesgo de sangrado, fiebre o sepsis, se recomienda como umbral un conteo de plaquetas superior a 20 x 10<sup>9</sup>/L.
- Previo a la administración de globulina antitímocítica (GAT), se debe utilizar un umbral de conteo de plaquetas (previo a la transfusión) de 20 x 10<sup>9</sup>/L, en el transcurso del ciclo de GAT.
- Todos los pacientes con tratamiento con terapia inmunosupresora (GAT o Alemtuzumab) deben recibir hemocomponentes irradiados, así como los pacientes que se someten a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).
- La necesidad de una terapia de quelación del hierro debe decidirse de forma individual para cada paciente. Los pacientes con sobrecarga de hierro después de un TCMH exitoso deben someterse a una venesección.
- Los pacientes con aplasia medular que tienen neutropenia grave o profunda deben recibir antibióticos profilácticos y terapia antifúngica, antiviral de acuerdo con los lineamientos de cada centro asistencial.

### Terapia sin trasplante

La primera línea de tratamiento para pacientes no candidatos a trasplante es la terapia inmunosupresora (TIS) entre las cuales sigue siendo la globulina antitímocítica (GAT) y ciclosporina

(CsA) los “estándar de oro”, con una recuperación hematológica entre el 50%-70% de los casos y una excelente sobrevida global entre los respondedores. Se recomienda de primera línea para todos los pacientes sin un hermano donante compatible y para los pacientes con hermano compatible mayor de 40 años. Se describe una relación directa entre la edad y la TIS, con sobrevida que oscila entre el 82% y el 58% para los pacientes menores de 20 años o mayores de 40 años respectivamente, incluidos los pacientes que no respondieron a la TIS y ameritaron terapia de rescate con trasplante de células madre hematopoyéticas. La sobrevida sin trasplante es claramente inferior, lo cual favorecerá el trasplante en un futuro, pero solo en pacientes jóvenes en comparación con los trasplantes de hermanos donantes compatibles. Por esta razón, las pautas actuales recomiendan la TIS de primera línea para todos los pacientes sin un hermano donante compatible. Después de fracasar en un primer curso de TIS, los pacientes con donante compatible deben someterse a un trasplante si están clínicamente aptos. La elección del trasplante frente a un segundo ciclo de TIS deberá estar orientado en el contexto del paciente.

**Ciclosporina (CsA).** La CsA debe administrarse durante un mínimo de 6 meses, pero puede prolongarse más de un año a dosis bajas. Una vez que se ha obtenido la respuesta, la interrupción debe ser lenta, con una evaluación frecuente del contaje hemoperiférico para identificar respuesta o los primeros signos de recaída. Se recomienda reducir la CsA hasta indicarla 2 a 3 veces por semana, en lugar de una dosis diaria, ya que se está tratando un trastorno autoinmune, y estos pacientes realmente nunca se curan de la enfermedad. Tiene un mecanismo inmunosupresor sin ser mielosupresor; inhibe la producción de interleuquinas-2 y otras citocinas; esta inhibición suprime la proliferación de linfocitos T (*helper* y citotóxicos).

**Globulina antitimocítica (GAT).** Es obtenida por inmunización de conejos o caballos con timocitos humanos. En ensayos clínicos aleatorizados se han comparado tanto la GAT de caballo (ATGAM; Pfizer) con la GAT de conejo (rATG; Thymoglobulin; Sanofi France) y se demostró que la GAT de caballo era superior tanto en términos de respuesta a 6 meses (68% frente al 37%) como sobrevida a 3 años (96% vs. 76%). Dicha diferencia es secundaria al efecto inmunosupresor más intenso de la rATG, lo que conlleva a infecciones tempranas en estos pacientes. Induce recuperación hematológica cerca del 50% de los pacientes. La adición de ciclosporina a uno u otro inmunosupresor incrementa la respuesta hasta un 70%, en particular niños y pacientes neutropénicos graves. La mejoría del contaje de granulocitos comienza a los dos meses de inicio del tratamiento. Las recaídas son frecuentes (pancitopenia recurrente) y por lo general se atribuye a la suspensión de la ciclosporina. El mecanismo de acción produce intensa depleción de las células T en sangre, bazo y ganglios linfáticos por lisis mediada por complemento, modula los mecanismos de activación homing y citotoxicidad mediada por células T e induce apoptosis de células B, NK y monocitos. La dosis es de 10-30 mg/kg/día diluido en 250-500 mL de cloruro de sodio al 0,9% IV en infusión de 4 horas por 5 días.

**Factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF).** La combinación de GAT + CsA con G-CSF han demostrado adecuadas tasas de respuesta y sobrevida. No obstante, existen otros estudios aleatorizados que comparan GAT + CsA con G-CSF que no han logrado demostrar ventajas en cuanto a sobrevida, todo lo contrario, han planteado la posibilidad de clonalidad con el uso de G-CSF a la TIS (HPN, SMD Y LMA). Estudios recientes realizados en Japón, con esquemas de tratamiento combinado (GSF + TIS), no demostraron clonalidad (SMD), pero si

una respuesta superior al 77% a 6 meses de tratamiento con menor recaída, no obstante, a los 12 meses las tasas de respuesta no se modificaron sin diferencia en la sobrevida global a 4 años. Por consiguiente, la terapia combinada sigue siendo una terapia de primera línea porque permite una rápida recuperación de los neutrófilos, identifica a los pacientes sin respuesta temprana e indica un enfoque terapéutico alternativo por ej., trasplante. La dosis recomendada es de 5 m $\mu$  x kg SC diaria hasta que el recuento de neutrófilos sea mayor de  $1,0 \times 10^9$  durante 2 días consecutivos.

**Eltrombopag (EPAG).** Es un péptido agonista del receptor de trombopoyetina para uso oral. Estudios en pacientes con aplasia medular refractaria reportaron respuestas hematológicas favorables, incluso respuesta trilineaje en el 40% de los pacientes. El fármaco es bien tolerado en la mayoría de los pacientes. Puede cursar con niveles elevados de transaminasas y existe la preocupación de evolución clonal, incluida la monosomía 7 por lo cual requiere evaluaciones exhaustivas. Eltrombopag ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para el tratamiento de aplasia medular refractaria a la TIS y no candidatos para el TCMH. Se está utilizando como primera línea en terapia combinada con GAT + CsA, con una respuesta global a 6 meses del 85% y una sobrevida global del 90%. Se recomienda que se realice un aspirado de médula ósea previo al inicio del tratamiento (estudios moleculares) para excluir un clon citogenético anormal típico de SMD, HPN o LMA, en particular la monosomía del 7. La dosis estipulada es 25 mg VO al día en dosis escalada hasta un máximo de 150 mg.

**Andrógenos.** Los andrógenos han demostrado resultados alentadores tanto en modelos animales como en pacientes con aplasia medular. Los estudios han demostrado que los pacientes, en especial, mujeres que recibieron andrógenos con terapia combinada GAT + CsA, obtuvieron tasas de respuesta significativas (77%), con sobrevida global a los 5 años del 68%, comparable con ATG sin andrógenos. Con el uso de testosterona (40 mg/día VO por 5 días/semana) se ha obtenido una tasa de respuesta del 59% en pacientes con citopenia persistente después de TIS. La oximetolona es un andrógeno anabólico sintético que al parecer produce un aumento moderado de la masa globular roja a través de la eritropoyetina que estimula la eritropoyesis, la granulopoyesis y la megacariopoyesis. La dosis es de 2 a 3 mg/kg VO al día o 250 mg diarios por 3 meses. De no haber respuesta se puede continuar con 150 mg diarios por 3 a 5 meses adicionales, en particular si no aparecen efectos adversos, como cefalea, calambres musculares, disfonía, amenorrea, virilización, ictericia, edemas, acné y aumento de las aminotransferasas. La sobrevida es de 58% a los 2-5 años después del tratamiento inmunosupresor.

**Anabolizantes.** El uso de anabolizantes está indicado en terapia combinada de primera línea en pacientes con aplasia medular secundaria a trastornos de los telómeros. Las mejores tasas de respuesta obtenidas han sido en pacientes con aplasia medular no grave o grave. El danazol tiene menos efectos secundarios masculinizantes que la oximetolona, por lo que puede ser una mejor opción para las mujeres. Su mecanismo de acción está relacionado con el aumento de las células T regulatorias y consecuente disminución de actividad telomerasa. La dosis estipulada es de 200 mg VO tres veces diarias hasta obtener respuesta.

**Ciclofosfamida a altas dosis.** Se ha informado de resultados alentadores con el uso de altas dosis de ciclofosfamida como monoterapia con una tasa de respuesta del 77% y sobrevida global del 88% en 10 años; sin embargo, otros estudios prospectivos no han demostrado ventaja sobre



GAT, solo un mayor riesgo de infección, de allí que no está recomendada como monoterapia sin trasplante fuera de ensayo clínicos. Las dosis empleadas fueron de 50 mg x kg de peso IV al día por 4 días/ciclo.

**Alemtuzumab.** Eficaz alrededor del 35% y el 55% de los pacientes con aplasia medular refractaria y en recaída, respectivamente. No se recomienda como TIS de primera línea, ya que solo alcanza tasas de respuesta del 19%. Indicado como una opción terapéutica para aplasia refractaria/recidivante en las siguientes situaciones: cuando no es posible un segundo ciclo de GAT, en presencia de insuficiencia renal, por su efectividad como monoterapia sin CsA o si el paciente no es apto para el TCMH. Se utiliza una dosis total de 100 mg, repartida en dosis diaria IV de 10, 30, 30 y 30 mg durante 4 días. Las recaídas son frecuentes, aunque los pacientes pueden responder de nuevo a otro ciclo. Los pacientes deben recibir profilaxis adecuada contra *Pneumocystis jirovecii*.

**Micofenolato de mofetilo y sirolimus.** No están indicados como terapia inmunosupresora por falta de evidencia de que sean efectivos en el tratamiento de la aplasia medular.

## Terapia con trasplante

**Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).** Todos los pacientes que sean aptos para el TCMH deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario en un centro asistencial que tenga experiencia en el tratamiento de esta enfermedad en especial en el trasplante y en la selección del régimen de acondicionamiento. Los pacientes que sean seleccionados al TCMH se deben realizar la tipificación de HLA en el momento del diagnóstico, seguido de la búsqueda de los donantes relacionados o no emparentados para evaluar la disponibilidad de los más viables. Entre los donantes se mencionan: hermano donante HLA idéntico, donante no emparentado, donante alternativo: sangre de cordón umbilical y haploidéntico y donante singénico. Debe realizarse una reevaluación cuidadosa para confirmar el diagnóstico preciso y excluir la evolución clonal a SMD o HPN, ya que esto influirá en la elección del acondicionamiento. Documentar el índice de comorbilidad del TCMH y sus alternativas incluido la TIS. Los pacientes jóvenes con aplasia medular grave o muy grave el TCMH es la primera opción de tratamiento, siempre y cuando sean evaluados cuidadosamente para detectar comorbilidades antes de considerar el trasplante. Se debe pensar el TCMH de un donante no emparentado en adultos después de la falta de respuesta a un ciclo de TIS. En la actualidad se reportan mejores resultados de un TCMH de donante alternativo para aquellos pacientes que carecen de un donante compatible adecuado, pero aún es experimental y se debe buscar el asesoramiento de un centro especializado, utilizando protocolos aprobados por las sociedades internacionales de trasplante de médula ósea, por ej., EBMT (Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea) y el SAAWP (Grupo de trabajo sobre anemia aplásica grave).

## Casos especiales

**Tratamiento de aplasia medular en ancianos.** El tratamiento de pacientes de edad avanzada (más de 60 años) con aplasia medular es más complejo que en pacientes más jóvenes. Asimismo, el resultado es peor debido a la menor tolerancia de este. Por lo tanto, los pacientes deben ser

evaluados individualmente para detectar comorbilidades y brindarle mayor calidad de vida, premisa fundamental para esta edad en particular. Con respecto al diagnóstico, es importante excluir los SMD hipoplásicos, ya que el SMD es más frecuente que la aplasia medular en este grupo etario. La vejez per se no es una razón para suspender el tratamiento, incluso en personas muy ancianas la inmunosupresión se considera el tratamiento de elección. No está indicado el TCMH alogénico como tratamiento de primera línea en pacientes mayores de 60 años, aunque se puede considerar el TCMH en pacientes seleccionados con un donante singénico. Por lo general, se debe administrar el tratamiento menos tóxico y más ventajoso. Sin embargo, otra consideración es la rapidez con la que se requiere una respuesta, de modo que aquellos con citopenias potencialmente graves o que hayan sufrido una infección grave que requiera hospitalización deben ser tratados con más intensidad que aquellos menos graves. Con el tratamiento combinado con GAT y CsA se obtiene respuesta rápida y completa en comparación con la CSA como monoterapia en pacientes con aplasia medular no grave. Sin embargo, los pacientes requieren hospitalización y tienen mayor riesgo de toxicidad que los pacientes más jóvenes, en donde los riesgos y beneficios del tratamiento deben sopesarse individualmente. Los pacientes deben ser evaluados con sumo cuidado previo al tratamiento, ya que el riesgo de infección, sangrado, insuficiencia cardíaca y arritmias con GAT es superior a esta edad. Se puede considerar la oximetolona, Eltrombopag como monoterapia o en terapia combinada con CsA.

**Tratamiento de aplasia medular durante el embarazo.** Aunque la relación, ya sea casual o coincidente, entre aplasia medular y embarazo es controvertida, sigue siendo una enfermedad grave, de difícil manejo y resultado clínico controversial. Se diagnostica de *novo* durante el embarazo, ya sea al inicio o al final de la gestación. La (s) citopenia (s) a menudo progresa durante el embarazo o pueden remitir espontáneamente posterior a un aborto (espontáneo o terapéutico) o parto. La recaída es frecuente en el transcurso del embarazo con respuesta previa a GAT, en especial con respuesta parcial. El embarazo no desencadena una recaída de la enfermedad en aquellas pacientes que se han sometido a un TCMH exitoso. Los cuidados de apoyo son el objetivo fundamental del tratamiento, en conjunto con un equipo multidisciplinario a sabiendas de los riesgos potencialmente graves tanto para la madre como para el bebé. El conteo de plaquetas debe mantenerse, si es posible, por encima de  $20 \times 10^9/L$  con concentrado plaquetario, de ser necesario. Considerar el alto riesgo de aloinmunización y refractariedad plaquetaria. La CsA es segura durante el embarazo y se recomienda para quienes necesitan altos requerimientos transfusionales. No se recomienda GAT, trasplante alogénico ni andrógenos para el tratamiento de aplasia medular durante el embarazo.

### **Criterios de respuesta**

En los pacientes con aplasia medular que cumplen protocolos de tratamiento inmunosupresor, la respuesta al mismo debe regirse por parámetros de laboratorio (criterios de respuesta), de manera de evitar toxicidad, ajustar dosis o buscar alternativas terapéuticas. En todos los casos es necesario que los criterios de respuesta se cumplan en dos análisis hemoperiféricos consecutivos con al menos una semana de diferencia (**TABLA 4**).



**TABLA 4.** Criterios de respuesta.

| Respuesta           | Aplasia medular no grave  | Aplasia medular grave o muy grave   |
|---------------------|---|---|
| <b>Completa</b>     | Neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$<br>Plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$<br>Hemoglobina según edad:<br>0,5-2 años: $\geq 10,5 \text{ g/dL}$<br>2-14 años: $\geq 11,5 \text{ g/dL}$<br>$\geq 15$ años:<br>$\geq 12 \text{ g/dL}$ en mujeres<br>$\geq 13 \text{ g/dL}$ en varones | Neutrófilos $> 1,5 \times 10^9/L$<br>Plaquetas $> 150 \times 10^9/L$<br>Hemoglobina según edad:<br>0-5 años $> 10,5 \text{ g/dL}$<br>2-14 años: $\geq 11,5 \text{ g/dL}$<br>$\geq 15$ años:<br>$\geq 12 \text{ g/dL}$ en mujeres<br>$\geq 13 \text{ g/dL}$ en varones |
| <b>Parcial</b>      | Neutrófilos $\geq 0,5 \times 10^9/L$<br>(si inicialmente $< 0,5$ )<br>Plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$<br>(Si inicialmente $< 20$ )<br>Aumento $\geq 3,0 \text{ g/dL}$ de hemoglobina<br>(si inicialmente $< 6,0 \text{ g/dL}$ )   | Neutrófilos $\geq 0,5 \times 10^9/L$<br>(si inicialmente $< 0,5$ )<br>Plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$<br>(Si inicialmente $< 20$ )<br>Aumento $\geq 3,0 \text{ g/dL}$ de hemoglobina<br>(si inicialmente $< 6,0 \text{ g/dL}$ )                                     |
| <b>No respuesta</b> | No cumplen los criterios anteriores   | Requerimientos<br>transfusionales aumentados o<br>Neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$<br>Plaquetas $< 20 \times 10^9/L$<br>Reticulocitos $< 20 \times 10^9/L$   |

## Bibliografía

- Bacigalupo, A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2017; 129: 1428-1436.
- Barcellini W. The relationship between idiopathic cytopenias/dysplasias of uncertain significance (ICUS/IDUS) and autoimmunity. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10: 649-57.
- Bhella, S. et al. Choosing Wisely BMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation and Canadian Blood and Marrow Transplant Group's List of 5 Tests and Treatments to Question in Blood and Marrow Transplantation. *Biology Blood and Marrow Transplantation*. 2018; 24: 909-913.
- Devillier R, Dalle JH, Kulasekararaj A, et al. Unrelated alternative donor transplantation for severe acquired aplastic anemia: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies and the Severe Aplastic Anemia Working Party of EBMT. *Haematologica*. 2016; 101(7): 884-890.
- Donohue RE, Marcogliese AN, Sasa GS, Elghetany MT, Redkar AA, Bertuch AA, et al. Standardized high-sensitivity flow cytometry testing for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children with acquired bone marrow failure disorders: a single center US study. *Cytom Part B*. 2018; 94B: 699-704.
- Favier, R. et al. Eltrombopag to treat thrombocytopenia during last month of pregnancy in a woman with MYH9-Related disease: a case report. *A&A Pract*. 2018; 10: 10-12.
- Gatwood, KS, et al. Outcomes of a novel rituximab-based non-myeloablative conditioning regimen for hematopoietic cell transplantation in severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2018. doi: 10.1038/s41409-018-0124-6.
- Georges, GE, Doney, K & Storb, R. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. *Blood Adv*. 2018; 2: 2020-2028.
- Giammarco S, Van Lint MT, Lamparelli T, et al. Androgens may boost responses to antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia [abstract]. *Blood*. 2016; 128(22): 3900.
- Giammarco, S, et al. Transplant outcome for patients with acquired aplastic anemia over the age of 40: has the outcome improved? *Blood*. 2018; 131: 1989-1992.

- Martínez, P & Blasco, MA. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J Cell Biol.* 216(4); 2017: 875-887.
- Medinger M, Drexler B, Lengerke C, Passweg J. Pathogenesis of acquired aplastic anemia and the role of the bone marrow microenvironment. *Front Oncol.* 2018; 8: 587-592.
- Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. British Society for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2016; 172(2): 187-207.
- Khurana, H. et al. Danazol increases T regulatory cells in patients with aplastic anemia. *Hematology.* 2018; 23(8): 496-500.
- Kohei Hosokawa, Hiroki Mizumaki, Takeshi Yoroidaka, Hiroyuki Maruyama, Tatsuya Imi, Noriaki Tsuji, Ryota Urushihara, et al. Clonal hematopoiesis By HLA Class I Allele-Lacking Hematopoietic Stem Cells and Concomitant Aberrant Stem Cells Is Rarely Associated with Clonal Evolution to Secondary Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia in Patients with Acquired Aplastic Anemia. *Blood.* 2020: 136 (Supplement 1): 1-2.
- Owensley, DM, et al. Supplementary appendix-eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 1540-1550.
- Richards SJ, Dickinson AJ, Cullen MJ, Griffin M, Munir T, McKinley C, et al. Presentation clinical, haematological and immunophenotypic features of 1081 patients with GPI-deficient (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) cells detected by flow cytometry. *Br J Haematol.* 2020; 189: 954-66.
- Risitano, AM. (Auto-) immune signature in aplastic anemia. *Haematologica.* 2018; 103: 747-749.
- Riveros-Perez, E, Hermesch, AC, Barbour, LA & Hawkins, JL. Aplastic anemia during pregnancy: a review of obstetric and anesthetic considerations. *Int. J. Womens. Health.* 2018; 10: 117-125.
- Savage, SA & Dufour, C. Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Semin. Hematol.* 2017; 54: 105-114.
- Sieff, CA. Introduction to acquired and inherited bone marrow failure. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2018; 32: 569-580.
- Tang, C. et al. Successful treatment of secondary poor graft function post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with eltrombopag. *J. Hematol. Oncol.* 2018; 11: 10.
- Tjon, J M-L, et al. Short-term efficacy and safety of antithymocyte globulin treatment in elderly patients with acquired aplastic anaemia. *Br. J. Haematol.* 2018; 180: 459-462.
- Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol treatment for telomere diseases. *N Engl J Med.* 2016; 374(20): 1922-1931.
- Townsley, DM. et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 1540-1550.
- West, AH & Churpek, JE. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017; 8(1): 79-87.
- Xu LP. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 381-387.
- Yang, N, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naïve aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Hematol.* 2017; 96: 2031-2043.
- Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood.* 2006; 108: 2509-2519.
- Zhao Z. Eltrombopag mobilizes iron in patients with aplastic anemia. *Blood.* 2018; 131: 2399-2402.

## CAPÍTULO 4

# LEUCEMIAS AGUDAS

TITO RINCÓN-DÍAZ

### INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas son enfermedades neoplásicas que se originan en la médula ósea, y se caracterizan por la pérdida de la capacidad de maduración y diferenciación de la célula inmadura hematopoyética (blasto). Por consiguiente, le confiere una avance proliferativo, lo que ocasiona su acúmulo progresivo en la médula ósea, sangre periférica y tejidos extramedulares; como resultado pancitopenia (anemia, neutropenia y trombocitopenia). Por tal razón, sus manifestaciones clínicas son palidez cutáneo-mucosa generalizada, astenia y disnea por la anemia; sangrado por la trombocitopenia e infecciones por la neutropenia. Las leucemias agudas se dividen según su análogo morfológico normal en leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfóide aguda (LLA), de acuerdo con el predominio del mieloblasto o linfoblasto respectivamente. Tomando en cuenta el grado de maduración y diferenciación, esta enfermedad es heterogénea, y bien definida en su presentación, manifestaciones clínicas, respuesta al tratamiento y pronóstico.

La etiología de la leucemia es compleja y aún no está definida, sin embargo, mutaciones en el ADN que originan activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumores, son los mecanismos que le proporcionan a estas células su ventaja proliferativa y alteración en su maduración y diferenciación. Las múltiples alteraciones cromosómicas descritas tanto numéricas como estructurales (traslocaciones, deleciones, inversiones, adición o duplicaciones), en la actualidad, son un reto, ya que intentan relacionarlas con su etiología, el comportamiento clínico y el pronóstico. Estas alteraciones genéticas son progresivas, es decir, primero se elimina su capacidad de diferenciación, donde el blasto no puede diferenciarse y, posteriormente, nuevas mutaciones promueven su ventaja proliferativa. Dentro de los factores predisponentes, se citan: la herencia, exposición a genotóxicos ambientales o laborales (radiaciones, pesticidas, benceno, pegamentos, humo de tabaco, vapores de combustión de motores, materiales para el arte, productos de limpieza y detergentes, entre otros), fármacos (en especial antineoplásicos: agentes alquilantes y epipodofilotoxinas), virus (Epstein-Barr, HTLV-1), enfermedades hematológicas (leucemia mieloide crónica y síndrome mielodisplásico) y condiciones genéticas (síndromes de Down, Bloom, Fanconi, Li-Fraumeni y Kostmann).

La OMS reportó para el 2020, un total de 19.292.789 casos de neoplasias malignas, de estos, 474.519 (2,5%) casos corresponden a leucemias agudas, con una mortalidad del 3,1%. En Latinoamérica y el Caribe, representa el 2,6% de todas las neoplasias, con una prevalencia de

16.65 x 100.000 habitantes y una mortalidad del 3,9%. Mayor prevalencia en el sexo masculino con una incidencia de 6,3 x 100.000 habitantes vs. 4,3 x 100.000 habitantes en el sexo femenino. Es importante resaltar, que la incidencia en cuanto a edad y sexo es diferente según el tipo de leucemia; la leucemia mieloide aguda es más frecuente en niños menores de un año y adultos mayores, con discreto predominio en sexo masculino (51,1 %). La leucemia linfóide aguda exhibe un comportamiento bimodal con un pico en menores de 9 años y otro en adultos mayores, con una incidencia equilibrada por sexo que, corresponde 50,6% al masculino.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las leucemias agudas dependen básicamente de la proliferación e infiltración celular. La fiebre en su mayoría es secundaria a infecciones, por la leucopenia, generalmente atribuidas a gérmenes comunes, con un comportamiento clínico más grave y recurrente; estas se presentan en aquellas áreas donde en condiciones normales existe una gran colonización bacteriana como las vías respiratorias (altas y bajas), recto, vías urinarias y piel. La anemia suele ser moderada a grave; es secundaria a la infiltración medular, disminución de la sobrevivencia del glóbulo rojo (hemólisis) o sangrado por trombocitopenia o trastornos de la hemostasia, particularmente en la leucemia promielocítica; esta, además, puede cursar con una coagulación intravascular diseminada (CID) primaria por liberación del contenido de los gránulos del promielocito, con gran actividad anticoagulante y procoagulante. Las manifestaciones de sangrado son secundarias a la trombocitopenia; estas consisten en un síndrome purpúrico y sangrado activo (epistaxis, gingivorragia y metrorragias). El compromiso extramedular incluye linfadenopatías generalizadas, simétricas e indoloras, esplenomegalia y hepatomegalia, particularmente, en la leucemia linfoblástica aguda. Una masa en el mediastino anterior orienta a una leucemia de inmunofenotipo T, y la hiperplasia gingival en una leucemia mieloide aguda con componente monocítico. Los signos infiltrativos del sistema nervioso central (SNC) pueden ser meníngeos o parenquimatosos; dolores óseos por infiltración subperióstica; leucémides por infiltración cutánea; cloromas (tumores por agregados de blastos), estos se ubican en cualquier área, se destacan por su gravedad si se localizan en la columna vertebral o retrocular (genera exoftalmía). Es importante resaltar la infiltración del SNC y los testículos, como “sanctuarios” de esta enfermedad, porque no penetran los quimioterápicos. Finalmente, patologías inmunomediadas, como el síndrome de Sweet, el pioderma gangrenoso y la poliarteritis nudosa.

## DIAGNÓSTICO

La leucemia aguda es una neoplasia de células inmaduras hematopoyéticas (blastos), por lo tanto, el diagnóstico consiste en demostrar su incremento igual o superior al 20% en la sangre periférica o en el estudio de la médula ósea. Estos se deben hacer en todo paciente con hemogramas cuantitativamente alterados, presencia de blastos, citopenias, bicitopenias o pancitopenias. El estudio se debe complementar con pruebas de la hemostasia, funcionalismo renal y hepático, análisis para infecciones y, tener una orientación referente al subtipo de leucemia.

Una vez realizado el diagnóstico se impone la clasificación del tipo y subtipo, para lo cual se dispone de diferentes herramientas que aportan información diagnóstica y pronóstica, a saber:

- **Análisis morfológico.** Se logra con el frotis de sangre periférica y el aspirado de la médula ósea; esto permite clasificar las leucemias en mieloides o linfoides y el subtipo, según la clasificación del grupo Franco-Americano-Británico (FAB); basada en cambios morfológicos y el grado de maduración.
- **Análisis citoquímico.** Permiten identificar el tipo de blasto con diferentes paneles de coloración panóptica.
- **Análisis del inmunofenotipo por citometría de flujo.** Permite la determinación cuantitativa del número de blastos, linaje, grado de maduración y alteraciones con implicación pronóstica.
- **Análisis citogenético y molecular.** Cariotipo o FISH, así como sus correspondientes alteraciones moleculares determinadas por diferentes metodologías (PCR, RT-PCR); estos permiten determinar diagnóstico y pronóstico, aceptados en la nueva clasificación de la OMS.

## CRITERIO MORFOLÓGICO (CLASIFICACIÓN FAB)

Esta clasificación fácilmente reproducible, ha definido la presencia de grupos con características clínicas y respuestas terapéuticas bien diferenciadas y, dada la facilidad de implementarlas, sigue siendo una herramienta útil para el abordaje inicial de las leucemias. Según FAB se describen 7 subtipos en el grupo de LMA, desde M0 hasta M7, de acuerdo a la morfología del blasto (tamaño, relación núcleo-citoplasma, citoplasma, gránulos, bastones de Auer, cromatina, núcleo y nucléolos); por lo tanto, determina el linaje, grado de diferenciación y maduración; es decir, componente granulocito (M0, M1, M2, M3), monocítico (M4, M5), eritroide (M6) y megacariocítica (M7). Secuencialmente está indicado el estudio inmunofenotipo en la M0, M1 (para el diagnóstico diferencial con la LLA), M3 (variantes) y M4 (diagnóstico diferencial con M3 variante) y M7 (diagnóstico diferencial con LLA2). En el grupo de la leucemia linfoblástica, se describen tres tipos (L1, L2 y L3), basado en el tamaño (células pequeñas o grandes), citoplasma (agranular o basofilia), cromatina (fina o intermedia) y, presencia de núcleo, nucléolos y vacuolas. En la LLA solo es factible apreciar lo grueso de la maduración, es decir, un linfocito o linfoblasto, de allí que el linaje y el grado de maduración se obtenga mediante la citometría de flujo. A continuación, la clasificación de las leucemias agudas según FAB (**TABLAS 5 y 6**).

**TABLA 5.** Leucemia mieloides aguda.

---

M0: Leucemia mieloides aguda indiferenciada

---

M1: Leucemia mieloides aguda con maduración mínima

---

M2: Leucemia mieloides aguda con maduración

---

M3: Leucemia promielocítica aguda

---

M4: Leucemia mielomonocítica aguda

---

M5: Leucemia monocítica aguda

---

M6: Leucemia eritroide aguda

---

M7: Leucemia megacariocítica aguda

---

**TABLA 6.** Leucemia linfoide aguda.

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

## Clasificación de la OMS

Recientemente, la OMS hizo una nueva clasificación de la LMA unificando los criterios morfológicos, citogenéticos y moleculares, e introdujo nuevos criterios para diferenciarla de la FAB en los siguientes aspectos:

1. La cantidad de blastos en la médula ósea para el diagnóstico de la LMA se reduce al 20% (antes mayor de 30%).
2. La categorización de los diferentes subgrupos de LMA dentro de un único grupo clínico y biológico; es decir, pacientes con anormalidades citogenéticas recurrentes como inv(16); (p13;q22), t(8;21); (q22;q22); t(15;17) (q22;q12); t(16;16); (p13;q22), deben ser considerados LMA, así presenten menor porcentaje de blastos.
3. Se establecen criterios para diferenciar una LMA *de novo* de una LMA secundaria a un síndrome mielodisplásico. La OMS la clasifica en cuatro grupos aparte:
  - LMA con anormalidades citogenéticas recurrentes
  - LMA con displasia multilinjaje
  - LMA secundaria al síndrome mielodisplásico (relacionado con la terapia)
  - LMA, otras categorías (**TABLA 7**).

**TABLA 7.** Clasificación OMS de la LMA

|    |   |
|----|---|
| 1. | Leucemia mieloide aguda con anormalidades genéticas recurrentes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia mieloide aguda con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1</li> <li>• Leucemia mieloide aguda con inv.(16)(p1.3;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11</li> <li>• Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12); PML/RARA</li> <li>• Leucemia mieloide aguda con t(9;11)(p22;q23); MTLT3-MLL</li> <li>• Leucemia mieloide aguda con t(6;9)(p23;q14); DEK-NUP214</li> <li>• Leucemia mieloide aguda con inv.(3)(q21;q26.1) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1</li> <li>• Leucemia mieloide aguda (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1</li> <li>• Leucemia mieloide aguda con mutaciones en NPM1</li> <li>• Leucemia mieloide aguda con mutaciones en CEBPA</li> </ul> |
| 2. | Leucemia mieloide aguda relacionada con cambios mielodisplásico   |
| 3. | Leucemia mieloide aguda relacionada al tratamiento de neoplasias mieloides  |
| 4. | Leucemia mieloide aguda sin ninguna otra especificación   |

## CRITERIO CITOQUÍMICO

Las tinciones citoquímicas, permiten evidenciar por microscopía óptica, la presencia de enzimas relacionadas con la actividad propia de la estirpe celular involucrada y de esta forma establecer su clasificación. Es un estudio fácil de implementar, pero que ha caído en desuso, dada la mayor

especificidad demostrada por el inmunofenotipo. Se dispone de varias tinciones, a saber, *mieloperoxidasa* con afinidad por los gránulos azurófilos de los granulocitos y monocitos, el negro Sudán con afinidad tintorial similar a la *mieloperoxidasa*; las *esterasas* inespecíficas (NASDAE, a-NAE y a-NBE) tienen fuerte afinidad por los monocitos; la *esterasa* específica (NASDCAE) fuertemente expresada en los granulocitos (afinidad a gránulos azurófilos) y bastones de Auer; la lisozima con expresión en los granulocitos y monocitos; la fosfatasa ácida se expresa en una gran variedad de células, aunque es característico de linfocitos T (linfoblasto T) y se evidencia como un gránulo único o grueso pericentrosómico; el PAS se expresa en el linfoblasto B L1 y algunos L2 así como en los eritroblastos; el rojo oleoso “O” es útil en LLA L3 y el linfoma de Burkitt por su afinidad por los lípidos en las vacuolas (TABLA 8).

**TABLA 8.** Caracterización citoquímica de las leucemias agudas.

|    | Reacciones citoquímicas |                                  |        |                |         | LISOZIMA |
|----|-------------------------|----------------------------------|--------|----------------|---------|----------|
|    | PAS                     | Peroxidasa<br>o Sudán negro<br>B | NASDAE | NASDA<br>+ NaF | NASDCAE |          |
| L1 | +++/-                   | -                                | +/-    | +/-            | -       | -        |
| L2 | +++/-                   | -                                | +/-    | +/-            | -       | -        |
| L3 | +++/-                   | -                                | +/-    | +/-            | -       | -        |
| M1 | +/-                     | +                                | +      | +              | +++/+   | -        |
| M2 | +                       | +++                              | ++     | ++             | ++      | +        |
| M3 | +                       | +++                              | ++     | ++             | ++      | +        |
| M4 | ++/+                    | ++                               | +++    | ++/+           | +++     | ++       |
| M5 | ++/+                    | +/-                              | +++    | +/-            | -       | +++      |
| M6 | ++/0*                   |                                  | +++/0* |                | +++     |          |

+ = 3% células positivas. +++ = 25% células positivas. ++++ = 50% células positivas. \* En eritroblastos. \*\* En mieloblastos. Lo sombreado indica resultado característico.

## CRITERIO SEGÚN EL INMUNOFENOTIPO

El inmunofenotipo en la leucemia actualmente se hace por citometría de flujo multiparamétrica. Dado que los linfoblastos carecen de especificidad morfológica e histoquímica, el estudio del inmunofenotipo es una parte esencial para el diagnóstico. Los anticuerpos que distinguen los clústeres de diferenciación reconocen el mismo antígeno celular pero no necesariamente el mismo epítipo. La mayoría de los antígenos leucocitarios carecen de especificidad, por lo tanto, se requiere un panel de anticuerpos para establecer el diagnóstico y distinguir entre las diferentes subclases de células leucémicas. El panel empleado por el *St Jude Children's Research Hospital* incluye al menos uno de los marcadores de alta sensibilidad (CD 19 para la estirpe B, CD 7 para la estirpe T y CD 13 o CD33 para las células mieloides) y un marcador altamente específico (como el CD79a citoplasmático para las células B, CD3 citoplasmático para las células T y la *mieloperoxidasa* para las células mieloides). Al usar este método de análisis se puede esperar un diagnóstico preciso en el 99% de los casos. Adicionalmente, permite sobre la base de

ciertas alteraciones (aberraciones antigénicas, expresión asincrónica, sobreexpresión antigénica y fenotipo ectópico), definir las características únicas del blasto involucrado en la leucemia, de tal forma que precisa mejor el pronóstico y una vez finalizado el tratamiento, evaluar el grado de enfermedad residual mínima o medible. En sí, constituye una herramienta útil para establecer el diagnóstico, clasificación, pronóstico, evolución y respuesta al tratamiento.

Existen diferentes paneles de marcadores diseñados por múltiples Instituciones, que nos permiten orientar la clasificación. En un intento de armonizar, el Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de las Leucemias (EGIL), propuso en 1995 una clasificación para el estudio de leucemias linfoblástica; el mismo ha sido adoptado por la OMS en 2001 (**TABLA 9, 10 y 11**).

**TABLA 9.** Sistema de clasificación EGIL para las leucemias agudas.

| <b>Linaje</b> |                          |   |  |
|---------------|--------------------------|---|--|
| <b>Puntos</b> | <b>Linfoide B</b>        | <b>Linfoide T</b>   | <b>Mieloide</b>                        |
| 2             | CD79a<br>cyIgM<br>cyCD22 | CD3 (cy/s)<br>Anti TCR $\alpha/\beta$<br>Anti TCR $\gamma/\delta$ | MPOX<br>Anti lisozima                  |
| 1             | CD19<br>CD10<br>CD20     | CD2<br>CD5<br>CD8   | CD13<br>CD33<br>CD65<br>CD117          |
| 0.5           | TdT<br>CD24              | TdT<br>CD7<br>CD1a  | CD14<br>CD15<br>CD64<br>CD11c<br>CD11b |

Cy: citoplasmático. S: superficial. MPOX: mieloperoxidasa  
TdT: Deoxinucleotidil transferasa terminal

**TABLA 10.** Clasificación EGIL de las leucemias linfoides agudas.

| <b>Linaje</b> | <b>Subtipo Egil</b>           | <b>Marcadores</b>  |
|---------------|-------------------------------|--|
| B             | Pro-B                         | HLA-DR+, TdT+, CD34+, CD19+ y/o CD22+ y/o CD79a+, CD10-                  |
|               | Pre-B común                   | HLA-DR+, TdT+, CD34+, CD19+ y/o CD22+ y/o CD79a+, CD10+                  |
|               | Pre-B                         | HLA-DR+, TdT+, CD34-, CD19+ y/o CD22+ y/o CD79a+, cyIg $\mu$ , CD20het   |
|               | Madura                        | HLADR+, TdT-, CD234-, CD19+ y/o CD22+ y/o CD79a+, cyIg $\mu$ , sIg $\mu$ |
| T             | Pro-T                         | Cd7+   |
|               | Pre-T                         | CD7+, cyCD3+, CD5+, CD2 +/-  |
|               | T cortical                    | CD7+, cyCD3+, CD1a+, sCD3+/-, CD5+, CD2+, CD4+, CD8+                     |
|               | T madura                      | CD7+, cCD3+, sCD3+, CD2+, CD4 o CD8+                                     |
| LLA<br>+ My   | LLA con infidelidad de linaje | LLA con uno o dos marcadores mieloides                                   |

cyIg $\mu$  = cadena mu citoplásmica de la IgM; CD20 (antígeno de diferenciación restringido a los linfocitos B humanos); het: heterogéneo 5,6



**TABLA 11.** Inmunofenotipo de leucemia mieloide aguda.

|                 | Positivo                                       | Negativo         |
|-----------------|--|------------------|
| Mieloblástica   | CD11, CD13, CD15, CD33, CD117, HLA-DR          | CD14, CD10, CD20 |
| Mielomonocítica | CD11, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR     | CD10, CD20       |
| Eritroblástica  | Glicoforina, espectrina, antígenos ABH, HLA-DR | CD10, CD20       |
| Promielocítica  | CD11, CD13, CD15, CD33                         | CD14, HLA-DR     |
| Monocítica      | CD11, CD13, CD14, CD33, HLA-DR                 | CD10, CD20       |
| Megacariocítica | CD34, CD41, CD42, CD61, Factor de vW.          | CD10, CD20       |

## CRITERIO CITOGENÉTICO

Muchos de los pacientes con leucemia suelen presentar anomalías citogenéticas específicas, que puede modificar el pronóstico de manera significativa. Estas alteraciones pueden codificar proteínas de fusión, que pierden su función original o generar una función incontrolada. Cuando estas proteínas son factores de transcripción, las consecuencias son la interrupción de la diferenciación y posteriormente, la proliferación. Existen anomalías citogenéticas identificadas según su impacto pronóstico en los diferentes subtipos de leucemias, como la presencia de la t(9;22) o cromosoma Philadelphia en la LLA, que le aporta un mal pronóstico y otras, que su sola presencia, permiten establecer el diagnóstico con es el caso de la t(15;17) de la leucemia promielocítica aguda, adicional a su significado pronóstico (**TABLA 12**).

**TABLA 12.** Grupos de riesgos citogenéticos en LLA B.

| Grupo de riesgo | Anomalía genética  |
|-----------------|--|
| Buen pronóstico | Hiperdiploidías (51-65 cromosomas)<br>Trisomía 4<br>Trisomía 10<br>Trisomía 17<br>t(12;21)(p13;q22): ETV6-RUNK1*   |
| Mal pronóstico  | Hipodiploidías (<44 cromosomas)<br>t(4;11) u otra: re arreglo KMT2A<br>t(v;14q32)/IgH<br>t(9;22)(q34;q11.2): BCR-ABL1 (definido como muy alto riesgo en la era pre TKI)<br>Cariotipo complejo (5 o más alteraciones cromosómicas)<br>Ph-like ALL: amplificación intra-cromosómica del cromosoma 21. (iAMP21) |

\*: Típicamente es críptica por lo cual hay que usar FISH o PCR.

## CRITERIO MOLECULAR

Las anormalidades citogenéticas ya sean puestas en evidencia por técnica de bandeo o sean crípticas, desarrollan anormalidades moleculares con formación de genes de fusión que pueden ser determinados mediante técnica de FISH, PCR, RT-PCR, entre otras. Estas alteraciones han contribuido a la comprensión de la fisiopatología de la leucemia, además, su pronóstico y conducta terapéutica (**TABLA 13**).

**TABLA 13.** Grupos de riesgo citogenético en LMA no M3.

| Grupo de riesgo | Anomalía genética  |
|-----------------|--|
| Favorable       | i(8;21)(q22;q22.1): RUNX1-RUNX1T1<br>1nv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22): CBFβ-MYH11<br>Mutación bialélica CEBPA<br>NPM1 mutado sin FLT3-ITD o con FLT3-ITD bajo  |
| Intermedio      | NPM1 mutado y FLT3-ITD intenso<br>NPM1 no mutado sin FLT3-ITD o con FLT3-ITD bajo<br>t(9;11)(p21.3;q23.3): MLLT3-KMT2A<br>Alteraciones citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas  |
| Adverso         | t(6;9)(p23;q34.1): DEK-NUP214<br>t(v;11q23.3): re arreglo KTM2A<br>f(9;22)(q34.1;q11.2): BCR/ABL 1<br>inv(3)(q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2): GATA2, MECOM (EV11)<br>-5 o del(5q); -7; -17/abn(17p)<br>Cariotipo complejo<br>NPM1 no mutado y FLT3-itd intenso<br>RUNX1 mutado<br>ASLX1 mutado<br>TP53 mutado |

## Hallazgos paraclínicos

El estudio de sangre periférica revela la presencia de citopenias y el grado de leucocitosis que en ocasiones puede ser tan intenso que ocasiona hiperleucocitosis ( $>100.000 \times \text{mm}^3$ ), que en sí, constituye una emergencia hematológica (leucostasis e hiperviscosidad). En las LMA con componente monocítico, son más proclives a presentar leucostasis por hiperleucocitosis cuando los leucocitos son mayores  $200 \times 10^9/\text{L}$  y en el contexto de la leucemia linfoblástica, cuando los leucocitos superan los  $300 \times 10^9/\text{L}$ . El estudio de hemostasia secundaria, en ocasiones presentan una CID primaria, lo cual orienta más hacia una LMA (LM3). La cuantificación de lactato deshidrogenasa (LDH) y ácido úrico se relaciona con la carga tumoral. Adicionalmente, un incremento del ácido úrico se asocia con mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral, entidad considerada como otra emergencia hematológica.

Tomando en cuenta la posibilidad de infiltración extramedular, es frecuente la presencia de ganglios palpables, signo de Wintrobe positivo, esplenomegalia o infiltración testicular u ovárica en las LLA (santuarios). En los casos de leucemias con hiperleucocitosis o componente monocítico, se observa con mayor frecuencia infiltración al SNC, hiperplasia gingival y hepatoesplenomegalia. Es por ello, que, en el protocolo de estudio de la leucemia, debe evaluarse en los casos de sospecha clínica de infiltración del SNC el análisis del LCR por microscopía óptica o por citometría de flujo como procedimiento ideal.

## Factores pronósticos

Lo antecedentes clínicos (edad, raza, exposición a fármacos, patología hematológica o genética previa), morfología (variedad FAB o presencia de signos displásicos), estirpe y grado de maduración (citometría de flujo), cambios genéticos y moleculares, así como la respuesta temprana

al tratamiento, constituyen en sí, elementos que impactan en el pronóstico de las leucemias. Tomando en cuenta estos parámetros se han diseñado grupos de riesgo con los cuales se orientan las decisiones terapéuticas. Cada grupo de leucemia, mieloide y linfóide, tiene sus propios grupos de riesgos.

La información que se obtiene de las escalas pronósticas permite establecer la probabilidad de alcanzar estados de remisión completa, riesgo de recaída, instauración e intensidad de tratamiento. Así mismo, el pronóstico puede ser modificado en el transcurso de la enfermedad, básicamente por su quimio sensibilidad, tiempo en obtener respuesta, grado de respuesta y tiempo de sobrevida libre de recaída. En las leucemias linfoides agudas, hay tres grupos de riesgo: estándar, alto riesgo y muy alto riesgo; que pueden modificarse en virtud de los cambios genéticos y moleculares presentes y la respuesta inicial al tratamiento (**TABLA 14**). En la leucemia mieloide aguda, los factores no modificables como edad, raza, patología previa y condiciones generales impactan en el pronóstico, pero el papel más relevante, es la presencia de alteraciones genéticas y moleculares, que le confieren mejor o peor pronóstico. En la variedad promielocítica (M3), la cuenta blanca y la presencia de morfología típica con la existencia de abundantes bastones de Auer, permite orientar el pronóstico.

**TABLA 14.** Factores que modifican riesgo en LLA.

| Mejoran                                       | Alto riesgo                         | Muy alto riesgo                   |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Respuesta temprana al tratamiento             | Edad >10 años                       | t(9;22); BCR/ABL                  |
| Enfermedad mínima residual                    | Leucocitos >50 x 10 <sup>9</sup> /L | pH-like LLA                       |
| Expresión del gen supresor del tumor de Wilms | Presencia masa mediastinal          | t(4;11)                           |
|   | Presencia marcadores T              | iAMP21                            |
|   | Infiltración SNC                    | Re arreglo KMT2A                  |
|   | LLA B con t(8;14)                   | Falla a la respuesta de inducción |

## TRATAMIENTO

Es importante para definir el tratamiento la correcta clasificación de la leucemia con su respectivo score de riesgo, ya que el tratamiento es orientado con base a estos parámetros. De tal forma que el diagnóstico debe contemplar, el tipo de leucemia aguda (mieloide o linfóide), subtipo, marcadores de riesgo (clínico, inmunofenotípico, citogenético y molecular). El paciente debe conocer su diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento; haciéndole mención en las complicaciones a corto, mediano y largo plazo; en especial en su capacidad reproductiva (jóvenes). El tratamiento consta de dos partes, el de soporte o protector y el específico.

### Tratamiento de soporte o protector

- Ubicar al paciente en un área de aislamiento inverso.
- Restricción de visitas.
- Apoyo psicológico.
- Higiene diaria.
- Tromboprofilaxis en los pacientes que la requieran.

- Profilaxis con antibiótico y antivirales.
- Evitar el estreñimiento.
- Alimentación balanceada y de bajo riesgo de infección (dieta neutropénica).
- Hidratación adecuada.
- Evaluar riesgo del síndrome de lisis tumoral; así como las medidas para disminuir su posible presentación.
- Evaluar la presencia de posibles focos infecciosos y tratamiento oportuno, incluida las parasitosis. Así como mantener vigilancia sobre la aparición de estas, toda vez que el paciente con leucemia tiene una muy alta incidencia de infecciones.
- Evaluar los parámetros hematológicos y las pruebas de funcionalismo hepático y renal de manera frecuente.
- Realizar tipaje sanguíneo y notificar al banco de sangre con el objeto de garantizar soporte transfusional, dado que son pacientes con alto requerimiento transfusional. En lo posible, usar hemocomponentes leucodepletados e irradiados si es necesario.
- Alopurinol o rasburicasa para disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral, gastroprotectores, ablandadores de heces, ansiolíticos de ser necesarios, esteroides para la prevención del síndrome ATRA en los casos de LMA M3 y, tratamiento oportuno y correcto de las comorbilidades.

## Tratamiento farmacológico

La selección de este se basa en el diagnóstico del tipo, subtipo y estratificación del riesgo; la meta es lograr la remisión completa (maximizar), con la menor posibilidad de toxicidad (minimizar). El tratamiento para seguir depende del tipo y subtipo de la leucemia; los esquemas de tratamiento constan de las siguientes fases: intensificación, consolidación y mantenimiento para las LLA e inducción de la remisión y consolidación para las LMA. La remisión completa se define como la presencia < de 5% de blastos en médula ósea (remisión morfológica), y el grado de respuesta lo definimos con la determinación de enfermedad residual mínima (remisión biológica), que es la cantidad de blastos leucémicos presentes posterior a una remisión completa demostrada (clínica, hemoperiférica y morfológica). Para la determinación de la enfermedad residual mínima ERM, son importantes los cambios específicos del inmunofenotipo, los genéticos y moleculares del blasto leucémico al momento del diagnóstico; elementos que permiten orientar su búsqueda. Al realizar la enfermedad residual mínima ERM por citometría de flujo, se considera negativa si hay menos de 0,01 células. Se dispone de varias estrategias para el tratamiento de las leucemias, a saber: quimioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia, radioterapia y trasplante de médula ósea.

**Quimioterapia.** El tratamiento de la leucemia linfoblástica se realiza por lo general con agentes quimioterápicos: vincristina, prednisona, daunoblastina, asparaginasa, metotrexato y ciclofosfamida. Se han diseñado diversos protocolos de tratamiento que combinan estos fármacos en diferentes modalidades y concentraciones de acuerdo con la edad y el riesgo del paciente. Debe realizarse tratamiento intratecal profiláctico en vista de la alta frecuencia de infiltración del SNC. Clofarabina y fludarabina, son más usados en los esquemas de rescate de pacientes con recaída. El antimetabolito nelarabina tiene especial efecto en la LLA-T.

En la leucemia mieloide aguda, la quimioterapia se basa preferentemente en la combinación de citosina arabinosa en infusión continua durante 5 a 7 días, acompañada de un antracíclico (daunoblastina, doxorubicina liposomal, idarrubicina) por 2-3 días respectivamente. La intensidad y dosis depende de la edad y el riesgo de estratificación. Recientemente en hematología, se habla de AYA para el grupo de adolescentes y adultos jóvenes (siglas en inglés: Adolescent and Young Adult), encargados de evaluar las malignidades en este grupo etario intermedio (15 a 40 años); planteándose el tratamiento con protocolos pediátricos, en vista de una mejor respuesta y mayor sobrevida.

En la actualidad la LMA M3 es el subtipo más curable debido a la sensibilidad de los promielocitos leucémicos a los efectos de la diferenciación del ácido transretinoico (derivado de la vitamina A que actúa a través de la diferenciación de los blastos M3 y depende de la expresión de la fusión PML/RAR $\alpha$ ). Después de 4 cursos de quimioterapia seguidos de un mantenimiento, la remisión medular es de 93% y la sobrevida libre de enfermedad del 92%. El ácido transretinoico permite una sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en el 70% de los casos. El síndrome de ATRA ocurre en 15% de los pacientes, pero con el uso precoz de dexametasona, la mortalidad es del 1,2%. Más del 90% de los pacientes con LMA M3 presentan complicaciones hemorrágicas secundarias a CID y fibrinólisis excesiva; más del 30% de ellos mueren tempranamente por hemorragias fatales. Para los pacientes con recaída se usa el trióxido de arsénico (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) intravenoso (IV).

**Terapia dirigida.** Los inhibidores de la tirosina cinasa (dasatinib, imatinib, nilotinib, ponatinib y bosutinib) son usados conjuntamente con la quimioterapia, en los casos que se encuentra presente la t(9;22) (cromosoma Philadelphia) o su correspondiente gen de fusión BCR/ABL. El sorafenib, inhibidor multicinasa se ha aprobado para la LMA en combinación con hipometilantes. Inhibidores de IDH1 como ivosidenib y enasidenib, han sido aprobados para la LMA con IDH mutado. Midostaurin y gilteritinib, inhibidores de FLT3, aprobados para su uso en LMA con FLT3 mutado. El venetoclax, inhibidor de BCL-2, se usa como coadyuvante en la LMA de alto riesgo. Hipometilantes tipo azacitidina y decitabina, se usan como tratamiento coadyuvante o de baja intensidad, por su efecto modulador epigenético.

**Inmunoterapia.** En LLA B CD20 positivo, se usa como coadyuvante de tratamiento el rituximab y el anticuerpo anti CD20. El blinatumumab, anticuerpo biespecífico antiCD19 y antiCD3 que promueve el acercamiento del linfocito T y el blasto leucémico B. El gentuzumab ozogamicin, es un anticuerpo monoclonal antiCD33 inmuoconjugado con N-acetil-gamma-calicheamicina, potente citotóxico, se indica en LMA. El inotuzumab ozogamicin: anti CD22 inmuoconjugado con calicheamicina, se usa en LLA pH positivo. La terapia con células CAR T (cimera antigen receptor T); son linfocitos autólogos que se extraen con leucoaféresis y son modificados genéticamente para expresar en su superficie un receptor quimérico con especificidad inducida, dirigida con un determinante antigénico previamente seleccionado en la célula maligna; la clona es expandida y posteriormente reinfundida al paciente, donde es capaz de replicarse y actuar directamente. En LLA B, el tisagenlecleucel ha sido aprobado para el uso de células CAR T, con especificidad anti CD19.

**Radioterapia.** Básicamente su uso es para casos con infiltración en el SNC y testículos, o cloromas que ocasionen síntomas por compresión. Su uso más frecuente es en las LLA T; cada vez su empleo es menor. Su participación en el pretrasplante sigue siendo de importancia.

**Trasplante de progenitores hematopoyéticos.** En la medida que mejoran los tratamientos dirigidos de acuerdo con el riesgo, la necesidad de trasplante en primera remisión ha disminuido, sin embargo, aún tienen un papel muy importante en el tratamiento de las leucemias. Es un tratamiento de alto riesgo con tasa de morbilidad y mortalidad elevada. El trasplante alogénico es el más útil, siempre que sea una patología de células hematológicas inmaduras. Existen varias fuentes de obtención de las células CD34 positivas (progenitoras hematopoyéticas), a saber: médula ósea, sangre periférica y cordón umbilical; que pueden ser tanto de donante emparentado como no emparentado. El grado de compatibilidad HLA es importante para el pronóstico del trasplante.

## Bibliografía

- Brivio E, Locatelli F, Lopez-Yurda M, et al. A phase 1 study of inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study). *Blood*. 2021; 137(12): 1582-1.
- Cook LB, Fuji S, Hermine O, et al. Revised adult T-cell leukemia-lymphoma international consensus meeting report. *J Clin Oncol*. 2019; 37(8): 677-687.
- Delsing ME, Johansson AS, Nicklasson M, et al: Minimal residual disease assessed with deep sequencing of NPM1 mutations predicts relapse after allogeneic stem cell transplant in AML. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60: 409-417.
- Deng DX, Zhu HH, Liu YR, et al. Minimal residual disease detected by multiparameter flow cytometry is complementary to genetics for risk stratification treatment in acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA mutations. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60: 2181-2189.
- Dombret H, Topp MS, Schuh AC, et al. Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(9): 2214-2222.
- Malik B, Taylor GP. Can we reduce the incidence of adult T-cell leukaemia/lymphoma? Cost-effectiveness of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) antenatal screening in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2019; 184(6): 1040-1043.
- Popovici-Muller J, Lemieux RM, Artin E, et al. Discovery of AG-120 (ivosidenib): a first-in-class mutant IDH1 inhibitor for the treatment of IDH1 mutant cancers. *ACS Med Chem Lett*. 2018; 9(4): 300-305.
- Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020; 135(7): 463-471.
- Rosadas C, Puccioni-Sohler M, Oliveira ACP, Casseb J, Sousa M, Taylor GP. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil: a rare disease or rarely diagnosed? *Br J Haematol*. 2020; 188(4): e46-e49.
- Rowan AG, Dillon R, Witkover A, et al. Evolution of retrovirus-infected premalignant T-cell clones prior to adult T-cell leukemia/lymphoma diagnosis. *Blood*. 2020; 135(23): 2023-2032.
- Shah UA, Chung EY, Giricz O, et al. North American ATLL has a distinct mutational and transcriptional profile and responds to epigenetic therapies. *Blood*. 2018; 132(14): 1507-1518.
- Vikas M, Phillip K. Differentiation therapy of myeloid leukemia: four decades of development. *Haematologica*. 2021; 106(1): 26-38.
- Wang LX, Luo JM, Chen GF, Fang MY, Wei XD, Li YH, et al. Chidamide, decitabine, cytarabine, aclarubicin, and granulocyte colony-stimulating factor (CDCAG) in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukaemia: a single-arm, phase 1/2 study. *Blood*. 2018; 132: 2707.

## CAPÍTULO 5

# LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

HILDEBRANDO ROMERO-SANDOVAL

### INTRODUCCIÓN

El descubrimiento por Nowell y Hungerford del cromosoma Philadelphia en 1960 confirió una personalidad especial a la leucemia mieloide crónica (LMC) dentro de este grupo, y se llamó síndrome mieloproliferativo crónico Philadelphia positivo y el resto de entidades síndromes mieloproliferativos crónicos cromosoma Philadelphia negativo. El descubrimiento en 2005 de la mutación V617F del gen *Janus cinasa* de tipo 2 (*JAK2*) en el 95% de los pacientes con policitemia vera y en la mitad de los casos de trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria; ha supuesto un importante avance en el conocimiento de la patogénesis molecular y ha facilitado el diagnóstico de estos síndromes. La LMC es un trastorno mieloproliferativo crónico que tiene su origen en la transformación maligna del *Stem cell* hematopoyético, cuya consecuencia es una proliferación incontrolada de las células mieloides en la MO y su respectivo aumento en la sangre periférica. La esperanza de vida de un paciente recién diagnosticado con LMC (LMC Ph + BCR-ABL1+), en la actualidad es análoga a los individuos de la población en general, al menos en los países occidentales; logro notable debido al auge de las nuevas terapias diana disponibles, cuyo objetivo es lograr una respuesta molecular profunda estable y suspender la medicación hasta lograr la remisión sin tratamiento.

En los países occidentales, la edad media de los pacientes con LMC es de 57 años. Los pacientes mayores de 70 años representan más del 20% y los niños y adolescentes <5%. Su prevalencia es de 1-2 casos por 100.000 habitantes y aumenta de forma exponencial con la edad; variable importante en la elección del tratamiento, porque la supervivencia general, las comorbilidades y el desarrollo de complicaciones están relacionados con la misma. Predomina en el sexo masculino en una relación de 1,4 a 2,2:1 y, con una evolución clínica similar en ambos sexos. Las radiaciones ionizantes son el único factor de riesgo conocido para la LMC; sin embargo, la predisposición genética o la exposición a sustancias químicas también se asocian a la LMC.

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



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

El protocolo de estudio de un paciente con LMC, requiere de un aspirado de médula ósea para análisis morfológicos; ya que la proporción de células blásticas y de basófilos es importante para distinguir una fase crónica de una fase acelerada y de una crisis blástica, así como para análisis citogenético. La biopsia de MO permite valorar el aumento de la celularidad, el grado de fibrosis (factor pronóstico) y la presencia de células inmaduras no evidentes en el aspirado. La citogenética debe realizarse mediante análisis de bandas de cromosomas de metafases teñidas con Giemsa de células de MO. Una PCR de *transcriptasa inversa* cualitativa de sangre periférica es obligatoria para identificar el tipo de transcripciones del oncogén BCR-ABL1 y como criterio de respuesta a la terapia con inhibidores de la *tirosina cinasa* (ITKs). Aproximadamente el 2 a 4% de los pacientes albergan transcripciones atípicas BCR-ABL1 que carecen de exón2 de ABL1 (e13a3 o e14a3) o que resultan de puntos de corte de BCR atípicos, por ej., E1a2, e6a2, e8a2 o e19a2 que pueden producir una PCR (transcriptasa inversa cualitativa o cuantitativa) falsa negativa. Una PCR cuantitativa no es obligatoria en el momento del diagnóstico. No obstante, si en un análisis molecular se demuestra el oncogén BCR-ABL1, pero no se identifica el cromosoma Ph (citogenética), debe realizarse un FISH.

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

### **Criterios citogenéticos**

Establece la presencia del cromosoma Philadelphia en la MO, patognomónico en el diagnóstico definitivo de LMC; su presencia es esencial para el tratamiento y evolución de la enfermedad (respuesta completa, parcial, menor, mínima o nula). La citogenética debe hacerse mediante análisis de bandas de cromosomas de metafases teñidas con Giemsa de células de la médula

ósea. En los casos sin mitosis en el estudio citogenético convencional (metafase), translocaciones crípticas o deleción del cromosoma 9, para su determinación es útil el empleo de la hibridación *in situ* fluorescente (FISH). El análisis citogenético también se utiliza para identificar anomalías cromosómicas adicionales en la fases acelerada y blástica de la enfermedad: doble cromosoma Ph (14%); isocromosoma 17q (12%); trisomía 8 (8%); trisomía 8 e isocromosoma 17q (9%); trisomía 8 y doble cromosoma Ph (9%); trisomía 8, trisomía 19 y doble cromosoma Ph (7%); trisomía 8, doble cromosoma Ph e isocromosoma 17q (3%); trisomía 19 y doble cromosoma Ph (3%), trisomía 8, trisomía 19, isocromosoma 17q y doble cromosoma Ph (2%); trisomía 19 (1%); t (3;21)(q26;q22) (<1%).

## Criterios moleculares

Una PCR de *transcriptasa inversa* cualitativa de sangre periférica es obligatoria para identificar el tipo de transcripciones del oncogén BCR-ABL1 y como criterio de respuesta a la terapia con ITKs. Básicamente, la PCR aumenta o “amplifica” pequeñas cantidades de fragmentos específicos de ARN o ADN para que sea más fácil detectarlos y cuantificarlos. De este modo, el oncogén BCR-ABL puede detectarse incluso cuando está presente en un número muy bajo de células. Con la prueba PCR se puede detectar hasta una célula anormal en un millón de células. Aproximadamente 2 al 4% de los pacientes albergan transcripciones atípicas BCR-ABL1 que carecen de exón2 de ABL1 (e13a3 o e14a3) o que resultan de puntos de corte de BCR atípicos, por ej., E1a2, e6a2, e8a2 o e19a2 que pueden producir una PCR (transcriptasa inversa cualitativa o cuantitativa) falsa negativa. Una PCR cuantitativa no es obligatoria en el momento del diagnóstico. No obstante, si en un análisis molecular se demuestra el oncogén BCR-ABL1, pero no se identifica el cromosoma Ph, debe realizarse un FISH.

## Factores pronósticos

Se han utilizado tres sistemas de pronóstico, Sokal, Euro y EUTOS, derivados aritméticamente, pero basados en datos clínicos y hematológicos simples, para estimar el riesgo de sobrevida al inicio del tratamiento. La puntuación de Sokal ha sido particularmente popular y se utilizó en la mayoría de los ensayos de ITKs. Estas puntuaciones de riesgo fueron diseñadas para evaluar diferencias en sobrevida y respuesta al tratamiento.

Dado que la mayoría de los pacientes actualmente mueren por causas distintas a la leucemia en remisión, se desarrolló un cuarto puntaje de riesgo para predecir la probabilidad de muerte por LMC (muerte relacionada con leucemia); es el nuevo sistema EUTOS de sobrevida a largo plazo. Utiliza los mismos datos hematológicos simples (recuento de blastos y plaquetas), tamaño del bazo y edad, como el índice de Sokal. Su principal diferencia está en el valor pronóstico negativo de la edad, ya que tiene menos impacto en los pacientes tratados con ITKs (sobrevida a largo plazo), que en los pacientes tratados con quimioterapia convencional (Sokal). El puntaje de Sokal distribuye más pacientes a los grupos de riesgo intermedio y alto, particularmente entre los pacientes de mayor edad. Las variables que lo definen son edad, tamaño de la esplenomegalia, porcentaje de blastos en sangre periférica y el recuento plaquetario. Los grupos de riesgo se estratifican en tres categorías: bajo <0,8, intermedio: 0,8-1,2 y alto >1. Este sistema de pronóstico ha sido desplazado por el nuevo EUTOS de sobrevida a largo plazo; que los estratifica

en grupos de riesgo según las siguientes categorías: bajo riesgo <1,5, riesgo intermedio 1,5-2,2 y alto riesgo >2,2. El cálculo de este sistema pronóstico está disponible a través del link: [http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts\\_score/index\\_eng.html](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html)

## Respuesta molecular

La respuesta molecular debe evaluarse de acuerdo con la escala internacional basada en el porcentaje de transcripciones BCR-ABL1 a transcripciones ABL1, u otras transcripciones de control internacionalmente aceptadas y debe expresarse en porcentaje e informarse como BCR-ABL1 (%) en una escala logarítmica, donde 1%, 0,1%, 0,01%, 0,0032% y 0,001% corresponden a una disminución de 2, 3, 4, 4,5 y 5 registros, respectivamente, así se tiene:

- **o RM2 (Respuesta molecular temprana).** Nivel de transcripción Bcr- Abl1  $\leq 1\%$ , es equivalente a respuesta citogenética completa.
- **RM3.** Nivel de transcripción Bcr- Abl1  $\leq 0,1\%$ .
- **RM4.** Nivel de transcripción Bcr- Abl1  $\leq 0,01\%$ .
- **RM4.5.** Nivel de transcripción de Bcr- Abl1  $\leq 0,0032\%$ .
- **RM5.** Nivel de transcripción de Bcr- Abl1  $< 0,001\%$ .

El término “respuesta molecular completa” debe evitarse y sustituirse por el término “leucemia molecularmente indetectable” o con especificación del número de transcripciones del gen de control y se conoce como respuesta molecular profunda una  $\geq MR^{4.5}$  RM<sup>4.5</sup> Según la escala internacional.

Estos tres tipos de respuesta (hematológica, citogenética y molecular) condicionan dos tipos de respuesta en general. *Respuesta óptima:* es óptima cuando la supervivencia a largo plazo se considera que va a ser la adecuada. *Respuesta subóptima:* significa que, si bien el paciente puede seguir beneficiándose del tratamiento con el ITKS a la dosis habitual, a largo plazo es poco probable que el resultado sea tan favorable como el deseado. Se trata en realidad de una situación transitoria hacia una respuesta óptima o hacia el fracaso. En la práctica implica cambio del tratamiento.

Se requiere un estudio hematológico completo, en especial conteo de leucocitos y recuentos diferenciales cada 2 semanas hasta que se logre una respuesta hematológica completa o toxicidad hematológica. La qPCR en las células sanguíneas, expresada como BCR-ABL1% de acuerdo con la escala internacional, debe realizarse al menos cada 3 meses, incluso después de que se logre y confirme una respuesta molecular temprana, ya que se requiere estricto seguimiento de la respuesta molecular para evaluar el momento ideal para la interrupción del tratamiento o remisión sin tratamiento. La citogenética, por análisis de bandas de cromosomas de las metafases de células de MO, puede ser útil cuando se realiza, pero por sí sola no es lo suficientemente sensible para monitorizar la respuesta. Sin embargo, la citogenética debe realizarse en pacientes con translocaciones atípicas, transcripciones de BCR-ABL1 atípicas que no pueden medirse mediante qPCR, fracaso del tratamiento, resistencia para excluir alteraciones cromosómicas adicionales o progresión a fase acelerada o blástica.

El monitoreo del porcentaje de transcriptos BCR-ABL1 por la escala internacional, se estipula los 3, 6 y 12 meses del tratamiento y determina si el tratamiento actual debe continuar

(respuesta óptima), cambiarse (falla o resistencia), que dependen de las características de los pacientes, comorbilidades, tolerancia y adherencia. Se pueden indicar pruebas adicionales de qPCR si la respuesta no es clara, la toxicidad o la intolerancia causan interrupciones o ajuste de dosis. Se recomiendan las mismas definiciones para el tratamiento de segunda línea. Lograr una respuesta molecular temprana ( $\text{BCR-ABL1} \leq 1\%$ ), predice una sobrevida de LMC cercana al 100% ya que la progresión de la enfermedad no es frecuente una vez que se ha alcanzado este nivel de citorreducción.

La remisión sin tratamiento es el objetivo principal para cualquier paciente, independientemente de su edad, pero está claro que cuanto más joven es el paciente, más difícil es el caso para lograr la remisión sin tratamiento. Las recomendaciones presentadas aquí están destinadas principalmente al uso en pacientes adultos, ya que la biología de los pacientes pediátricos y su tratamiento exhiben características únicas.

## TRATAMIENTO

### Primera línea de tratamiento

**Imatinib.** Es un inhibidor de la oncoproteína BCR-ABL, derivado de 2 fenilamina pirimidina, potente inhibidor de la actividad *tirosina cinasa* de la proteína ABL, c-ABL y BCR/ABL. También inhibe la actividad *tirosina cinasa* de KIT, ARG (gen relacionado con ABL) y receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R). El imatinib inhibe a la vez competitivamente la interacción de adenosina trifosfato (ATP) con la proteína de fusión; de ese modo se inhibe la capacidad de fosforilarlo y activarlo. Por lo general es bien tolerado y los efectos secundarios más frecuentes son edema, náuseas, calambres, erupción cutánea, fatiga, diarrea, cefalea, dolor articular, dolor abdominal y mialgias. Uno de los inconvenientes del uso de imatinib es su resistencia en el 80% de los casos, en especial en la fase blástica de la enfermedad, 40%-50% en la fase acelerada y un 10% en la crónica. El mecanismo de resistencia al imatinib comprende sobreexpresión de BCR-ABL, amplificación del oncogén, mutación dentro del sitio de activación de ABL y evolución citogenética clonal. En la actualidad, el imatinib es el tratamiento de primera línea para estos pacientes, incluso aquellos que hasta hace unos años eran candidatos para un trasplante alogénico de MO en la fase crónica de la enfermedad, convirtiéndose así, en un punto de referencia para respuestas moleculares profundas y mejor esperanza de vida en la mayoría de los pacientes. La dosis estándar de imatinib es de 400 mg VO una vez al día. En la fase crónica se puede usar una dosis más baja de 300 mg si no se tolera 400 mg y la respuesta es óptima. Se puede usar una dosis de 400 mg dos veces al día en fase acelerada, pero en pacientes con progresión de la enfermedad se recomienda el cambio a un ITKs de segunda generación.

Posterior al tratamiento con imatinib, las tasas de  $\text{RM}^3$  a los 3 y 6 meses ( $\text{BCR-ABL1} \leq 0,1\%$  escala internacional) oscilan entre 60% y 80%. A 1 y 5 años, las tasas de  $\text{RM}^3$  oscilan entre 20%-59% y 60%-80%, respectivamente. La probabilidad a 5 años de lograr una respuesta molecular profunda ( $\text{MR}^{4.5}$ ) oscila entre 35% y 68%. Los cambios de imatinib a otro ITKs, varían de un 37% y 50% a 5 años hasta un 26,5% en 10 años. La sobrevida a largo plazo y la sobrevida global a 5 años oscilan entre 80%-90% y 90%-95%, respectivamente. La sobrevida global a diez años oscila entre el 82% y el 85% con una tasa de mortalidad relacionada con la leucemia

de aproximadamente el 6%. No existen contraindicaciones absolutas para el uso de imatinib, pero los pacientes con una fracción de eyección cardíaca disminuida y una tasa de filtración glomerular reducida deben ser monitorizados para detectar toxicidad orgánica. Las causas más frecuentes intolerancia y falta de adherencia son la retención temprana de líquidos, síntomas gastrointestinales, calambres musculares, dolor en las articulaciones, erupción cutánea y fatiga.

**Dasatinib.** Es un *tirosina cinasa* inhibidor de segunda generación (2GTKI), más potente que imatinib y activo contra varias mutaciones BCR-ABL1 resistentes a imatinib. El ensayo DASISION, comparó dasatinib, 100 mg VO una vez al día, con imatinib, 400 mg VO una vez al día, con un seguimiento mínimo de 5 años, demostró que con dasatinib el porcentaje de respuesta temprana o  $RM^2$  fue de 84%,  $RM^3$  al año 46% y a los 5 años 76% con una  $MR^{4,5}$  42%, pero la sobrevida a largo plazo y la sobrevida global fueron similares (86% vs. 85% y 91% vs. 95%, respectivamente). El promedio de cambio a otro ITKs de primera línea fue similar, 39% frente a 37%. La dosis aprobada de dasatinib es 100 mg una vez al día para la fase crónica y 70 mg dos veces al día para la fase acelerada. No se recomienda aumento de dosis. Debido a la menor cantidad de efectos secundarios, igual eficacia y seguridad, una dosis de 50 mg es análoga a 100 mg en LMC en fase crónica, con respuestas moleculares rápidas y profundas en comparación con dasatinib e imatinib a dosis estándar. Dasatinib tiene toxicidad pleuropulmonar, por lo que está contraindicado como tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedades pleuropulmonares o pericárdicas. Las complicaciones crónicas incluyen derrame pleural recurrente en el 37% de los pacientes, incluso posterior a los años de tratamiento sin complicaciones previas.

**Nilotinib.** Es otro 2GTKI más potente que el imatinib e inhibe varios mutantes BCR-ABL1 resistentes al imatinib. El ensayo ENESTnd comparó nilotinib, 300 mg VO dos veces al día con imatinib, 400 mg una vez al día, con un seguimiento mínimo de 10 años. Posterior al tratamiento con nilotinib, el porcentaje de respuesta a 10 años para lograr la  $MR^2$  fue de 77% y 82,6%,  $MR^4$  66% y 73% y  $MR^{4,5}$  54% y 64%, respectivamente. Aunque estos resultados fueron significativos, no obstante, la sobrevida global a 5 y 10 años fue similar (94% frente a 92% y 87,6% frente a 88,3%, respectivamente). El porcentaje de cambio a otro ITKs de primera línea fue del 40% para nilotinib y del 50% para imatinib. La dosis aprobada de nilotinib es de 300 mg VO dos veces al día como primera línea de tratamiento y 400 mg dos veces al día como segunda línea. Se debe usar con cautela una dosis superior de 300 mg dos veces al día por efectos secundarios cardiovasculares. Son contraindicaciones absolutas para indicar nilotinib como tratamiento de primera línea: antecedentes de enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares y enfermedad arteriooclusiva periférica, y contraindicaciones relativas; pacientes con hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y pancreatitis previa.

**Bosutinib.** Es otro 2GTKI de mayor potencia que imatinib. Posee un mecanismo de acción dual, ya que inhibe la autofosforilación de la *cinasa* anormal BCR-ABL y las *cinasas* de la familia Src, entre las cuales se encuentran: Lyn y Hck; el receptor de PDGF y c-Kit, los receptores de *tirosina-cinasas* c-Fms, EphA, Trk, Axl, Tec, ErbB, Csk, Ste20 y dos *cinasas* dependientes de la calmodulina. También inhibe varios mutantes Bcr-Abl1. El ensayo de registro BFORE comparó bosutinib con imatinib, cada uno a 400 mg VO una vez al día. Posterior de un seguimiento de <2 años, el porcentaje de  $MR^2$  y  $MM^3$  con bosutinib fueron significativamente más altas que

con imatinib. La dosis es de 400 mg VO una vez al día como primera línea de tratamiento y 500 mg día como segunda línea de tratamiento. No se recomienda aumento de dosis. Se puede considerar una dosis baja (si no toleran 400 o 500 mg) con análoga respuesta óptima. No se han identificado contraindicaciones. Como efectos secundarios, se describen diarrea hasta el 30% de los casos y aumento transitorio de las transaminasas, por lo general en las primeras semanas o meses de tratamiento.

**Radotinib.** Es otro 2GTKI aprobado de primera línea para el tratamiento de la LMC en Corea del Sur, pero no ha sido aprobado por la FDA o la EMA (Europa). Radotinib es estructuralmente similar al nilotinib con un perfil de actividad casi idéntico contra las mutaciones BCR-ABL1. El ensayo RERISE posterior de 4 años de seguimiento, demostró que el porcentaje de respuesta molecular fue significativamente mayor con radotinib a 300 mg VO dos veces al día que con imatinib. No se han reportado contraindicaciones, y como efectos secundarios se han descrito aumento sérico de las aminotransferasas.

### Tratamiento de segunda línea

Con frecuencia el tratamiento con ITKs de primera línea son reemplazados por los de segunda línea. Múltiples causas, entre ellas: 1. Resistencia a los ITKs de primera línea: cambio necesario y se debe investigar las mutaciones KD BCR-ABL1; 2. Intolerancia y efectos secundarios en relación al tratamiento: depende del paciente, el médico y las opciones de atención de apoyo así como el grado de respuesta; 3. En caso de contraindicaciones, el cambio es opcional y depende de la decisión de suspender la medicación hasta lograr la remisión sin tratamiento, y 4. Factores relacionados con el paciente, como: edad, estilo de vida, comorbilidades, tolerancia y adherencia. En ausencia de mutaciones KD BCR-ABL1, no existe un 2GTKI en particular, ya que todos los ITKs de segunda línea son efectivos. Todos los ITKs de primera línea (nilotinib, bosutinib) aprobados están disponibles para su uso en segunda línea en las dosis citadas previamente.

### Tratamiento más allá de la segunda línea

Definir una respuesta aceptable al tratamiento para una tercera, cuarta o quinta línea no puede estipularse, ya que un transcripto BCR-ABL1 >1% o una respuesta citogenética completa (Ph +>0%) son insuficientes para una sobrevida óptima. No hay estudios comparativos y la elección de ITKs debe guiarse por el perfil de sensibilidad a las diversas mutaciones en BCR-ABL1 KD, en particular, T315I donde solo ponatinib es eficaz. La respuesta subóptima a dos o más ITKs es indicación inmediata de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

**Ponatinib.** Es el ITKs de tercera generación de mayor potencia que todos los demás ITKs. Ha sido aprobado para pacientes con la mutación BCR-ABL1<sup>T315I</sup> y para pacientes con LMC resistente a dos o más ITKs. En pacientes con resistencia a un 2GTKI sin mutaciones específicas, se prefiere ponatinib en lugar de un 2GTKI alternativo, a menos que los factores de riesgo cardiovascular impidan su uso.

La dosis de ponatinib aprobada por la FDA es de 45 mg VO una vez al día. La toxicidad cardiovascular puede ocurrir en el 30% de los pacientes y es dosis dependiente. Para pacientes con menor grado de resistencia, intolerancia o adherencia, en especial aquellos con alto



riesgo cardiovascular, se comienza con una dosis baja (15 mg o 30 mg VO diarios). La dosis se escala de ser necesario. En los pacientes con la mutación T315I, mutaciones compuestas o progresión a una fase avanzada, se recomienda comenzar con 45 mg una vez al día. Se debe hacer el control estricto de la hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus y hábitos tabáquicos, para disminuir el riesgo de enfermedad arteriooclusiva periférica. El beneficio de la terapia antiagregante o anticoagulante profiláctica no está indicada. De alcanzarse una respuesta molecular la dosis diaria puede reducirse a 15 mg diarios, seguido de un riguroso monitoreo de la enfermedad y toxicidad, en caso contrario, debe considerarse el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

**Genéricos.** El imatinib y el dasatinib genérico ya están disponible en todo el mundo. Los genéricos de alta calidad tienen sus ventajas, ya que por su menor costo los hace más asequibles y, por lo tanto, disponibles para pacientes con escasos recursos económicos. Siempre que un medicamento genérico cumpla con los estándares nacionales del país de origen, en términos de calidad de producción, biodisponibilidad y eficacia, se convierte en una alternativa aceptable a la molécula original. La dosificación y el monitoreo de la respuesta del fármaco genérico y original debe ser la misma, pero si un paciente cambia de un fármaco original a uno genérico, es aconsejable una mayor vigilancia durante los primeros 6 meses en términos de mantener la respuesta y detectar eventos adversos. Se recomienda que el paciente continúe usando la misma marca genérica si es posible, para evitar posibles efectos secundarios por cambios en la estructura del fármaco, la biodisponibilidad y el excipiente.

### **Tratamiento para mutaciones resistentes BCR-ABL1**

La resistencia a imatinib es del 10%-15%, y los 2GTKI menor del 10% como tratamiento de primera línea. La resistencia puede ser causada por una mutación KD de BCR-ABL1 que codifica una proteína BCR-ABL1 que los ITKs no inhiben. Las mutaciones explican la resistencia en un tercio de los pacientes en fase crónica y dos tercios de los pacientes en fase acelerada. Los mecanismos alternos de resistencia incluyen la evolución clonal (alteraciones cromosómicas adicionales) y la activación de vías independientes BCR-ABL1. En el futuro, el análisis del genoma y los perfiles de expresión de las células de LMC resistentes puede llevar a la identificación de mutaciones somáticas como hallazgo precoz de progresión y a una estratificación de riesgo con base genómica y tratamientos dirigidos no BCR-ABL1 para pacientes resistentes.

### **Tratamiento de CML en fase avanzada**

En la actualidad, la progresión de la LMC a una fase acelerada o blástica es poco frecuente. La LMC en fase acelerada o blástica comprende la aparición de alteraciones cromosómicas adicionales de alto riesgo, mayor deterioro de la hematopoyesis y mayor proliferación de células blásticas. El diagnóstico se basa en el porcentaje de blastos (20% o 30%) en sangre periférica o médula ósea. Una vez alcanzada estas fases, la sobrevida es por lo general <1 año. Los primeros indicios de progresión son el deterioro clínico sin explicación obvia y pérdida de respuesta a los ITKs. Los hallazgos hemoperiféricos, bioquímicos, moleculares (aparición de alteraciones cromosómicas adicionales y mutaciones somáticas) e inmunofenotípico (citometría de flujo),



logra distinguir entre una crisis blástica linfoide o mieloide y por ende el tratamiento. La crisis blástica linfoide tiene más opciones de tratamiento y mejor respuesta que una crisis blástica mieloide. El tratamiento consiste en esquemas de quimioterapia intensivos en combinación o no con un ITKS, y activar protocolo para un alotrasplante inmediato, de ser posible. En pacientes con resistencia a un 2GTKI sin mutaciones específicas, se prefiere ponatinib que sustituirlo por otro 2GTKI, a menos que existan factores de riesgo cardiovascular. En pacientes que no pueden tolerar esquemas de quimioterapia intensiva, se debe considerar otras opciones de tratamiento paliativo.

### **Tratamiento alogénico de células madre**

En la primera fase crónica; allo-SCT todavía tiene un lugar en el manejo del pequeño número de pacientes con enfermedad resistente o intolerante a múltiples TKI, y para el paciente muy raro con recuperación inadecuada de la hematopoyesis normal. En los países pobres en recursos, el allo-SCT puede tener prioridad sobre el tratamiento con TKI, ya que los gastos únicos de trasplante son más económicos que los costos de medicamentos de por vida.

Para pacientes resistentes a los 2GTKI administrados como terapia de primera o segunda línea, la posibilidad de lograr una respuesta duradera a un 2GTKI alternativo es poco probable, por lo que ponatinib u otro fármaco experimental es una opción. La falta de respuesta al ponatinib, después de 3 meses de tratamiento indica que el paciente tiene un alto riesgo de progresión, y se debe indicar trasplante temprano. El paciente debe ser evaluado para alo-trasplante de células madre hematopoyéticas y debe iniciarse la búsqueda de donantes.

Para los pacientes que se presentan o progresan a fase blástica, el resultado a largo plazo con cualquiera de los TKI disponibles actualmente es pobre. Se debe hacer todo lo posible para ofrecer allo-SCT después del control inicial de su enfermedad. Los pacientes que regresan a una segunda fase crónica, antes de la allo-SCT han mejorado los resultados del trasplante. La adición de un TKI a los regímenes de leucemia mieloide aguda a base de quimioterapia o leucemia linfoide aguda mejora la posibilidad de lograr una segunda fase crónica. La elección de TKI debe basarse en terapias previas y el estado mutacional KD de BCR-ABL1. Si se logra una segunda fase crónica, los pacientes deben proceder al allo-SCT sin demora, ya que la sobrevida a largo plazo en fase blástica es baja y el tiempo para allo-SCT juega un papel crucial. El trasplante en franca fase blástica no se recomienda.

### **Remisión sin tratamiento**

Si bien muchos pacientes con LMC en fase crónica logran una RM profunda y prolongada con los ITKS (niveles BCR-ABL1 de  $RM^{4.0-4.5}$ ); en líneas generales la LMC no se considera curable con las terapias médicas actuales. Sin embargo, en este momento el objetivo del tratamiento de la LMC es lograr una respuesta molecular profunda estable y suspender la medicación hasta lograr la remisión sin tratamiento. Entre los criterios considerados para suspender el tratamiento está en alcanzar una respuesta molecular profunda y sostenida durante 2 años previos a la suspensión. Desde entonces, se hacen ensayos clínicos para ver si los pacientes que logran una respuesta molecular profunda mientras reciben los ITKS pueden mantener remisiones estables

después de suspender el tratamiento; la recomendación actual de seguir con la terapia indefinidamente, es incierta. Existen pacientes con enfermedad indetectable que han suspendido el tratamiento y sin indicios de recidiva durante dos a tres años, aunque no se sabe si la LMC de estos pacientes estaba “curada”. Se han observado pocos pacientes tratados con ITKs, que han seguido sin enfermedad detectable durante varios años a pesar de la suspensión de este fármaco y en ausencia de otra terapia para LMC. Aunque existe el riesgo de que la suspensión del ITKs, incluso en pacientes con respuesta molecular profunda, pueda aumentar la posibilidad de presentar recurrencia molecular, por ej., alrededor del 50% para imatinib, dasatinib y nilotinib, afortunadamente el 80% de las mismas son tempranas, alrededor de los 6 a 8 meses posterior a la suspensión del tratamiento, aunque es recomendable una monitorización continua ya que se desconoce el porcentaje de recaídas tardías.

La pérdida de una  $RM^2$  es suficiente para reiniciar tratamiento. Se debe enfatizar que algunos pacientes poseen valores que fluctúan entre  $RM^2$  y  $MR^4$  valores que a veces mejoran con el tiempo sin reiniciar los ITKs; por lo que se hace necesario un monitoreo continuo de los mismos. Alrededor del 90%-95% de los pacientes que experimentan recurrencia molecular logran recuperar su nivel molecular inicial, al reiniciar el tratamiento con los ITKs. Por lo general, se reinicia con el mismo ITKs, a menos que los efectos secundarios anteriores indiquen lo contrario. Los mecanismos involucrados en la recurrencia no se conocen y se están enfocando en el control inmunitario de la enfermedad residual. El 20%-30% de los pacientes que han suspendido los ITKs, han referido un síndrome similar a la polimialgia reumática, caracterizado por dolor musculoesquelético o articular que comienza en las primeras semanas o meses posteriores de la suspensión. Por lo general, la mayoría de los pacientes presentan síntomas leves y autolimitados, que en ocasiones pueden requerir tratamiento con AINE y corticoesteroides.

Ya está plenamente aceptado que la remisión sin tratamiento es el nuevo objetivo de importancia en el tratamiento de la LMC. Se recomienda considerar la remisión sin tratamiento en los pacientes con LMC, bajo el concepto de toma de decisiones compartida, es decir, los médicos han de ofrecer información minuciosa a los pacientes de los beneficios o prejuicios de dicha modalidad terapéutica. El tratamiento puede cambiarse a un 2GTKI para mejorar la profundidad de la respuesta en los pacientes seleccionados que no han alcanzado la respuesta molecular profunda. En situaciones especiales, por ej., pacientes con alta prioridad para lograr una remisión sin tratamiento, pacientes jóvenes con enfermedad de bajo e intermedio riesgo, mujeres que desean un embarazo, es recomendable considerar un cambio a 2GTKI.

## **Obligatorio**

- LMC solo en fase crónica.
- Paciente motivado con comunicación estructurada.
- Acceso a PCR cuantitativa de alta calidad utilizando la escala Internacional con un rápido cambio de resultados de las pruebas de PCR.
- Compromiso por parte del paciente de un monitoreo frecuente posterior a la suspensión del tratamiento. Esto significa mensual durante los primeros 6 meses, luego cada 2 meses hasta cumplir el año y, a partir de entonces, cada 3 meses.

## Mínimo

- Terapia de primera línea o de segunda línea si la intolerancia fue la única razón para cambiar el ITKs.
- Transcripciones típicas de e13a2 o e14a2 BCR-ABL1.
- Duración de la terapia con ITKs >5 años (>4 años para 2GTKI).
- Duración de respuesta molecular profunda (RM<sup>4</sup> o mejor) >2 años.
- Sin fracaso del tratamiento previo óptimo.
- Duración de la terapia con TKI >5 años.
- Duración de respuesta molecular profunda >3 años si RM<sup>4</sup>.
- Duración de respuesta molecular profunda >2 años si RM<sup>4,5</sup>.

## Bibliografía

- Andrews CN, Lipton J. The true value of second-generation TKIs as first-line therapy in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Haematol.* 2019; 6: e385-e386.
- Andrews C, Lipton J. The role of ponatinib in chronic myeloid leukemia in the era of treatment free remission. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60: 3099-101.
- Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G, Soverini S, Albeer A, et al. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia.* 2019; 33: 1173-83.
- Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Specchia G, Levato L, et al. The use of EUTOS long-term survival score instead of Sokal score is strongly advised in elderly chronic myeloid leukemia patients. *Blood.* 2018; 132: 44. (Abstract).
- Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, Milojkovic D, Rothwell K, Pocock C, et al. Initial reduction of therapy prior to complete treatment discontinuation in chronic myeloid leukaemia: final results of the British DESTINY Study. *Lancet Haematol.* 2019; 6: e375-e383.
- Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 231-7.
- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018; 132: 393-404.
- Copland M, Slade D, Byrne J. FLAG-IDA and ponatinib in patients with blast phase chronic myeloid leukaemia: results from the phase I/II UK trials acceleration programme matchpoint trial. *Blood.* 2019; 134: 497. (abstract).
- Geelen IGP, Sandin F, Thielen N, Janssen J, Hoogendoorn M, Visser O, et al. Validation of the EUTOS long-term survival score in a recent independent cohort of "real world" CML patients. *Leukemia.* 2018; 32: 2299-303.
- Do YR, Kwak J-Y, Kim J-A. Long-term data from a phase 3 study of radotinib versus imatinib in patients with newly diagnosed, chronic myeloid leukemia in the chronic phase (RERISE). *Brit J Haematol.* 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16381>.
- Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-term follow-up of the french stop imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 298-305.
- Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia.* 2017; 31: 2398-406.
- Hehlmann R, Voskanyan A, Lauseker M, Pfirrmann M, Kalmanti L, Rinaldetti S, et al. High-risk additional chromosomal abnormalities in CML herald death by blast crisis already at low blast levels. *Blood.* 2019; 134: 666. (abstract).

- Hidalgo-Lopez JE, Kanagal-Shamanna R, Quesada AE, Gong Z, Wang W, Hu S, et al. Bone marrow core biopsy in 508 consecutive patients with chronic myeloid leukemia: assessment of potential value. *Cancer*. 2018; 124: 3849-55.
- Hochhaus A, M. Bacarani, R. T. Silver, C. Schiffer, J. F. Apperley, F. Cervantes, R. E. Clark, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 3: 90-106.
- Hughes T, Saglio G, Larson R, Kantarjian H, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Long-term outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase receiving frontline nilotinib versus imatinib: ENESTnd 10-year analysis. *Blood*. 2019; 134: 2924. (Abstract).
- Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med*. 2019; 381: 2315-26.
- Kizilers A, Crisa E, Lea N, Passera R, Mian S, Anwar J, et al. Effect of low-level BCR-ABL1 kinase domain mutations identified by next-generation sequencing in patients with chronic myeloid leukaemia: a population-based study. *Lancet Haematol*. 2019; 6: e276-e284.
- Kok CH, Yeung DT, Lu L, Watkins DB, Leclercq TM, Dang P, et al. Gene expression signature that predicts early molecular response failure in chronic-phase CML patients on frontline imatinib. *Blood Adv*. 2019; 3: 1610-21.
- Lubking A, Dreimane A, Sandin F, Isaksson C, Markevarn B, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry. *Bone Marrow Transpl*. 2019; 54: 1764-74.
- Malhotra H, Radich J, Garcia-Gonzalez P. Meeting the needs of CML patients in resource-poor countries. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2019; 433-42.
- Michel C, Burchert A, Hochhaus A, Saussele S, Neubauer A, Lauseker M, et al. Imatinib dose reduction in major molecular response of chronic myeloid leukemia: results from the German Chronic Myeloid Leukemia-Study IV. *Haematologica*. 2019; 104: 955-62.
- Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, Anderson K, Dellasala S, Yilmaz M, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2020; 126: 67-75.
- O'Brien S, Cork L, Bandeira V, Bescoby R, Foroni L, Alaily L, et al. Spirit 2: final 5 year analysis of the UK national cancer research institute randomized study comparing imatinib with dasatinib in patients with newly diagnosed chronic phase CML. *Blood*. 2018; 132: 457. (abstract).
- Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 1108-35.
- Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, Guilhot F, Guilhot J, Guerci- Bresler A, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKIstudy. *Blood*. 2017; 129: 846-54.
- Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, nonrandomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19: 747-57.
- Welch HG, Kramer BS, Black WC. Epidemiologic signatures in cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1378-86.
- Yamamoto C, Nakashima H, Ikeda T, Kawaguchi SI, Toda Y, Ito S, et al. Analysis of the cost-effectiveness of treatment strategies for CML with incorporation of treatment discontinuation. *Blood Adv*. 2019; 3: 3266-77.

## CAPÍTULO 6

# LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

HILDEBRANDO ROMERO-SANDOVAL

### INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad linfoproliferativa crónica con expresión leucémica que aparece principalmente en la edad avanzada; más de dos tercios de los pacientes son mayores de 70 años, aunque 10% de los casos ocurre en menores de 40 años. Su prevalencia es de 3 casos por 100.000 habitantes. Es la leucemia más frecuente en los países occidentales (Norteamérica y Europa occidental) y; es rara en Asia y África. La LLC es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos de aspecto maduro en la MO, la sangre, los ganglios linfáticos y el bazo. La célula maligna clonal es un linfocito B, caracterizado por la expresión de los antígenos de superficie CD5, CD19, CD20 (baja densidad), CD23, restricción de cadenas ligeras Kappa o Lambda (baja densidad) y la expresión de altos niveles de BCL-2 (proteína antiapoptótica). Es una enfermedad altamente heterogénea como consecuencia de hipermutaciones de los genes de cadena pesada de inmunoglobulina (HV), aberraciones genómicas y mutaciones genéticas recurrentes que se relaciona con su curso clínico. Factores ambientales parecen jugar un papel en la patogénesis de LLC; sin embargo, no se ha observado aumento de casos de LLC en personas expuestas a radiaciones ionizantes o benceno.

La clasificación de la OMS de neoplasias hematopoyéticas describe la LLC como un linfoma linfocítico leucémico, que solo se distingue del linfoma linfocítico pequeño por su manifestación leucémica. En la clasificación de la OMS, la LLC, por definición, es siempre una enfermedad de las células B neoplásicas, mientras que la entidad antes descrita como LLC-T ahora se denomina leucemia prolinfocítica de células T.

Es importante verificar el diagnóstico de LLC y no alguna otra enfermedad linfoproliferativa que pueda enmascararla, como por ej., leucemia de células pilosas, linfoma de células del manto leucemizado, linfoma de la zona marginal, linfoma de la zona marginal esplénica con linfocitos vellosos circulantes o un linfoma folicular.

La LLC es un modelo de falla de muerte celular programada o apoptosis. La familia de las proteínas BCL-2, reguladora clave de la apoptosis, está sobreexpresada en el 90% de las células de la LLC-B. Esto significa que la enfermedad se caracteriza por la acumulación gradual de células B predominantemente en la fase G0 del ciclo celular. Además de esta acumulación de células de crecimiento lento con sobrevida prolongada, el estado de detección confirma la resistencia a los efectos de los agentes cicloespecíficos. La presencia del marcador de células T CD5 confiere la

capacidad de producir anticuerpos contra autoantígenos, lo cual explica la anemia hemolítica autoinmune y la trombocitopenia que complica a estos pacientes.

Los nuevos avances científicos en la comprensión de la biología de la LLC han evolucionado en paralelo con el desarrollo de los nuevos agentes terapéuticos. Los fármacos inhibidores dirigidos a los mecanismos de supervivencia celular revolucionaron la terapéutica y demostraron una mayor respuesta clínica, independiente de sus aberraciones genéticas, lo cual condujo a un cambio de paradigma en la atención de estos pacientes, que va desde el tratamiento con fármacos nocivos del ADN inespecíficos hasta la “terapia dirigida”.

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

Los avances recientes, incluido el descubrimiento del panorama genómico de la enfermedad, el desarrollo de pruebas genéticas con relevancia pronóstica y la detección de enfermedad residual mínima, junto con la mayor disponibilidad de nuevos fármacos, impulsaron a un panel internacional, a proporcionar recomendaciones actualizadas basadas en ensayos y opiniones de expertos (Taller internacional sobre leucemia linfocítica crónica [IWLLC], publicado en 2008).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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

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

En los pacientes con LLC es frecuente la anemia hemolítica autoinmune y en menor proporción (2%) la trombocitopenia inmune. La prueba de Coombs es positiva en un 15%-35% de los casos, al inicio de la enfermedad o durante su evolución; muchas veces, su positividad no se acompaña de anemia hemolítica franca, y en otras ocasiones el tratamiento antineoplásico

(análogos de las purinas) puede precipitar una hemólisis autoinmune. Se debe considerar como un síndrome paraneoplásico de una LLC, a todo paciente > de 70 años que presente una anemia hemolítica autoinmune o una trombocitopenia inmune.

## DIAGNÓSTICO

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

### Estudio hemoperiférico

1. Leucocitosis entre  $10$  y  $15 \times 10^9/L$ , aunque puede llegar a  $500 \times 10^9/L$ . Se sospecha la enfermedad por la existencia de un contaje absoluto de linfocitos en sangre periférica  $>5 \times 10^9/L$ , en forma sostenida y durante al menos 3 meses. Los linfocitos son de aspecto maduro y es frecuente la presencia de las “sombras” de Gümprrecht (restos nucleares).
2. Anemia normocítica normocrómica.
3. Trombocitopenia en el 20% de los pacientes; al menos 2% tiene la forma autoinmune.
4. Reticulocitosis, solo cuando hay una anemia hemolítica. El Coombs directo es positivo en el 15%-35% de los pacientes, pero solo un 8% desarrolla anemia hemolítica autoinmune.
5. Hipogammaglobulinemia en más del 50% de los pacientes y una gammapatía monoclonal en el 5% de ellos.

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

Se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial una linfocitosis reactiva por infecciones víricas; particularmente mononucleosis infecciosa (virus Epstein-Bar y Citomegalovirus), virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis viral, parotiditis, varicela, rubéola, Hantavirus, linfocitosis infecciosa aguda, toxoplasmosis, brucelosis y sífilis congénita.

**Médula ósea.** Presencia de linfocitos pequeños de aspecto maduro mayor del 40% y sombras de Gümprrecht. Existen 4 patrones de infiltración de la MO por las células leucémicas, a saber: patrón intersticial, nodular, intersticial/nodular y difuso. Los tres primeros están asociados a un buen pronóstico y el cuarto a una enfermedad avanzada. Por lo general, no se recomienda un aspirado y biopsia de médula ósea para el diagnóstico de LLC; sin embargo, pueden ayudar a dilucidar si las citopenias (anemia, neutropenia u trombocitopenia) están relacionadas o no con la infiltración leucémica de la médula; en particular antes del inicio del tratamiento con fármacos citotóxicos.

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



Las alteraciones cromosómicas de la LLC más comunes son las deleciones o translocaciones del 13(q14). La deleción 11(q22;q23) y la deleción 17(p13.1) están asociadas a pronóstico adverso; además, se encuentran la trisomía (12), deleción 11(q22), deleción 6(q21) entre otras deleciones o mutaciones del gen supresor de tumores p53. Las deleciones del cromosoma 13 se presentan en edades más tempranas y son las formas más agresivas de la enfermedad. Las deleciones o mutaciones del gen p53 están asociadas con resistencia a la quimioterapia (análogos de las purinas) y en la transformación de una LLC en un linfoma no Hodgkin agresivo (síndrome de Richter); por lo que representa un marcador independiente de una corta sobrevida. Recientemente se ha observado expresión de CD38+ en más del 30% de las células neoplásicas en ausencia de mutaciones somáticas y tienen un pronóstico desfavorable, por lo que sirve clínicamente como un sustituto del estado mutacional. La estimulación apropiada de las células LLC *in vitro* ha permitido la realización del cariotipo convencional con mayor confiabilidad; con esta metodología, se pueden identificar aberraciones cromosómicas adicionales de importancia pronóstica potencial. Además, el cariotipo estimulado en metafase ha demostrado que las células leucémicas con un cariotipo complejo (es decir,  $\geq 3$  anomalías cromosómicas) pueden tener un significado pronóstico adverso. Otro factor pronóstico es la expresión de la proteína Z asociada 70KDa (ZAP-70), familia de la *tirosina cinasa*, normalmente expresada en las células T (*natural killer*); se ha demostrado que pacientes sin mutaciones en los genes de IgV tienen niveles de ZAP-70 similares a las células T normales; mientras que pacientes con mutaciones en genes IgV no expresan niveles detectables de ZAP-70 (TABLA 15).

**TABLA 15.** Prevalencia de anomalías cromosómicas e la LLC.

| Anomalías                   | Prevalencia % | Sobrevida (años) |
|-----------------------------|---------------|------------------|
| Del o translocación (13q14) | 54            | >15              |
| Del (11q23)                 | 17            | 6,6              |
| Translocación (12)          | 15            | 10,9             |
| Del (17p13)                 | 8             | 3,6              |
| Del (6q21)                  | 7             |                  |

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

- Inmunoglobulinas de superficie.** Generalmente son IgM e IgD, o la combinación de ambas y la presencia de cadenas ligeras Kappa y Lambda, que expresan un origen monoclonal de la LLC.
- Expresión de antígenos de células B** (CD19, CD20, CD23).
- Coexpresión de CD5, que la distingue de las siguientes patologías:** leucemia prolinfocítica, leucemia de células peludas, linfoma folicular en fase leucémica, linfoma esplénico con linfocitos vellosos (fase leucémica) y linfoma linfoplasmocitoide. El linfoma del manto coexpresa CD5, pero es CD23 negativo (TABLA 16).

**TABLA 16.** Diagnóstico diferencial de los síndromes linfoproliferativos con expresión leucémica.

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

LLC: leucemia linfocítica crónica; LPL: leucemia prolinfocítica crónica; LF: linfoma folicular; MCL: linfoma de células del manto; EZML: linfoma de la zona marginal; SMZL: linfoma de la zona marginal esplénico; IgHV: inmunoglobulina de cadena pesada.

**Factores pronósticos.** Los sistemas de estadificación Rai y Binet, son útiles para decidir cuándo los pacientes deben recibir tratamiento. No determinan con precisión el curso clínico de un paciente y menos como indicador pronóstico de sobrevida. Muchos autores han propuesto decisiones terapéuticas hasta que los pacientes alcancen estadio Rai o Binet avanzados. Los sistemas Rai y Binet se basan en la clínica y paraclínica; Rai es usado en USA y Binet en Europa y (**TABLAS 17 y 18**).

**TABLA 17.** Clasificación RAI modificada.

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

BR: Bajo riesgo; IR: Intermedio riesgo; AR: Alto riesgo.

**TABLA 18.** Clasificación Binet.

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

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

Los factores de mal pronóstico son duplicación del número de linfocitos <6 meses o incremento >50% de los linfocitos en dos meses, patrón de infiltración difusa de linfocitos en la MO, aumento de  $\beta$ 2-microglobulinas, aumento de CD23 soluble en suero,  *timidina cinasa*, anomalías cromosómicas adversas como deleción 17(13.1p) y deleción (11q22;q23), expresión ZAP-70 o mutación Ig VH. Estos factores adversos asociados a la enfermedad determinan respuesta al tratamiento y supervivencia, de ahí su interés previo al inicio de cualquier esquema de tratamiento.

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

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

**Expresión de CD38 de membrana.** La presencia de CD38 (>30%) se considera un indicador de mal pronóstico, si bien se trata de un marcador que puede variar durante la evolución de la enfermedad en 5%-25% de pacientes está relacionado con el estado mutacional de la IgHV.

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

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

**Patrón de infiltración medular.** Existen 4 patrones infiltrativos (nodular, intersticial, mixto y difuso), aunque solamente la diferenciación entre difuso y no difuso tiene valor predictivo. En realidad es un reflejo de la cantidad de células tumorales y por tanto se correlaciona con la linfocitosis medular y el estadiaje clínico; aunque la presencia de patrón difuso en estadios iniciales empeora claramente el pronóstico.

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

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

Tras la identificación de nuevos parámetros pronósticos, se han propuesto varios puntajes pronósticos y sistemas de estratificación basados en análisis multivariados para extraer información pronóstica independiente de la abundancia de marcadores pronósticos conocidos. Estos modelos son útiles para identificar poblaciones de pacientes de alto riesgo para protocolos experimentales, pero también aquellos pacientes con buen pronóstico incluso en estadios avanzados. Una de estas puntuaciones pronósticas, es el índice pronóstico internacional de LLC (IPI-LLC). Consiste en una puntuación ponderada que incluye el estadio clínico, la edad, el estado mutacional de la IgHV, la  $\beta$  2-microglobulina sérica y la presencia de delección (17p) o mutaciones del TP53. Los divide en 4 subgrupos de pronóstico diferentes y ampliamente validados (bajo riesgo, intermedio bajo, intermedio alto y alto riesgo).

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en la LLC es obtener la respuesta completa y prolongar la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global; se debe tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- La elección y los objetivos del tratamiento deben decidirse en conjunto con el paciente, aceptar las decisiones del mismo y enfatizar sobre las comorbilidades y los posibles efectos secundarios de los fármacos.
- A todos los pacientes se les debe ofrecer la oportunidad de participar en un ensayo clínico, cuando esté disponible.
- En todos los pacientes previo a cada opción de tratamiento, debe determinarse TP53 e incluir detección de mutaciones y delecciones en especial mutaciones subclonales de TP53, así como también el análisis del estado de la mutación de la IgHV.

### Tratamiento de la enfermedad temprana

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

### Tratamiento de la enfermedad avanzada

La enfermedad avanzada incluye los estadios A y B de Binet y los estadios 0, I y II de Rai con síntomas derivados de la enfermedad, así como los estadios C de Binet y III y IV de Rai. En los casos sin criterios de LLC activa no se recomienda tratamiento, sino actitud conservadora de

observación expectante (*observe y espere*); la presencia de al menos un criterio de LLC activa es indicación de tratamiento.

Solo hay indicación de tratamiento ante la presencia de enfermedad activa independientemente del estadio de la enfermedad, es decir, no se contempla la posibilidad de actitud conservadora (*observe y espere*). Los criterios de enfermedad activa son los definidos por el *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCCLL)*:

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

## Escala de comorbilidad

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

**Tratamiento del paciente sin comorbilidad.** El objetivo del tratamiento es aumentar la supervivencia global. Antes de su inicio se deben considerar los siguientes parámetros: tasa de filtración glomerular (menor de 50 mL/min); anemia hemolítica autoinmune; en ambas situaciones debe evitarse el uso de análogos de las purinas; además, prevenir la reactivación de una hepatitis.

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

**Pacientes de muy alto riesgo.** Son aquellos que presentan del (17p13.1) o mutaciones del gen p53 y tienen bajos índices de respuesta, menor calidad de vida, menor tiempo libre de progresión y supervivencia. El ibrutinib es el tratamiento de elección en la terapia de primera línea para pacientes con alteración de gen p53. La terapia combinada de idelalisib y rituximab es una

alternativa adecuada para los pacientes que está contraindicado el ibrutinib, por ej., pacientes con enfermedad cardíaca y que reciben anticoagulantes antagonistas de la vitamina K.

**Tratamiento del paciente refractario.** Según los criterios IWLLC se define como la ausencia de respuesta al tratamiento (fracaso para alcanzar al menos respuesta parcial) o progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último tratamiento recibido. El idelalisib con rituximab o ibrutinib como monoterapia son los fármacos de elección para los pacientes con LLC que son refractarios, resistente o intolerantes a la inmunoquimioterapia. No es recomendable anexar bendamustina a estos fármacos BCRI. El venetoclax en combinación con rituximab, también puede ser una opción para pacientes sin tratamiento previo con BCRI, y como monoterapia es el tratamiento de elección para los pacientes que fracasan en la terapia con BCRI. En pacientes con una recaída posterior a una remisión prolongada, el retratamiento con quimioinmunoterapia se puede considerar como una opción.

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

**Tratamiento de mantenimiento.** La terapia de consolidación y mantenimiento no se recomienda de forma rutinaria en la LLC, ya que no está claro que el beneficio de una sobrevida libre de progresión se compensa con la toxicidad a largo plazo.

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

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

**Clorambucilo.** Es un fármaco alquilante bifuncional de primera línea para el tratamiento de la LLC desde 1952; se usa en pacientes mayores de 65 años de primera línea. El esquema de tratamiento es 0,1-0,4 mg por kg/día VO por 5 días, cada 25 días. En los pacientes con LLC de

alto riesgo, el clorambucilo produce remisión global en 47%-62% de los pacientes y 29%-31% en enfermos previamente tratados. Sin embargo, las remisiones completas son raras (8%-10%) y la duración de la remisión también es corta (7-16 meses). La adición de prednisona es más efectiva que el clorambucilo solo (remisión global 87% vs. 45%;  $p < 0,05$ ).

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

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

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

**Anticuerpos monoclonales.** Se han usado el rituximab y el alemtuzumab, que actúan por eliminación de clones de LLC y se pueden combinar con quimioterapia convencional. El rituximab es el tratamiento de primera línea en combinación con bendamustina (375 mg/m<sup>2</sup> IV el



día 1 del primer ciclo, luego, 500 mg/m<sup>2</sup> en los ciclos restantes). El alemtuzumab y el ofatumab son de elección en pacientes con presencia de delección (17p) y resistencia a los análogos de las purinas (alto riesgo biológico).

### Trasplante de médula ósea

El AutoTPH solo logra prolongar la sobrevida libre de progresión sin efecto en la sobrevida global. Su uso debe individualizarse; es de elección en pacientes con mal pronóstico, sin donante HLA idéntico no emparentado. En vista de lo anterior, se recomienda el trasplante alogénico de células madre (alloSCT). Su indicación en primera línea incluye pacientes con delecciones o mutaciones en p53, en segunda línea, con refractariedad a la primera línea de inmunoterapia; que incluya análogos de las purinas, fármacos BCRi, mutación en p53 o delección 17p o recaída precoz y, pacientes con una transformación a un síndrome de Richter. El límite de edad se sitúa en 65 años para pacientes con donantes no emparentados y en 70 años para aquellos con donantes emparentados.

**Inhibidores de las *cinasas*.** La LLC es una enfermedad maligna de células B maduras que dependen de factores locales del microambiente tisular para la supervivencia y proliferación. *In vitro*, las células de la LLC son rápidamente sometidas a apoptosis, a menos que el microambiente proporcione los factores necesarios para su supervivencia. *In vivo*, en el microambiente tisular, la activación de las señales de transducción es dependiente de los receptores de células B y de la vía del NF- $\kappa$  B. Así, la LLC es una enfermedad del microambiente tisular, que depende de las diferentes vías para promover el desarrollo, expansión y sobrevida de las células B, en especial si la vía involucrada es el receptor de la célula B. Pequeñas moléculas inhibitoras de las *cinasas* esenciales en la transducción de este receptor son determinantes para suprimir el efecto estimulante de las células de la LLC en el microambiente. La administración oral de inhibidores de la *tirosina-cinasa* (fosfatinib e ibrutinib) y los inhibidores de la vía *fosfatidilinositol 3 cinasa* (idelalisib) han inducido respuestas favorables en pacientes con LLC refractarios y en recaídas con escasos efectos adversos. En sí, bloquea las señales de los receptores de las células B, lo que impulsa la apoptosis celular e interrumpe la migración celular y su adhesión a microambientes que protegen el tumor. Se describen tasas de respuestas globales del 97%, sobrevida libre de progresión del 82% y sobrevida global del 80%. Desde el punto de vista clínico se evidencia reducción del tamaño de las linfadenopatías y la esplenomegalia a escasas semanas de haber recibido el fármaco, acompañados de un transitorio aumento del conteo absoluto de linfocitos sin repercusión clínica, secundario a la movilización de las células en la LLC. Otro inhibidor de las *cinasa* es el flavopiridol, paninhibidor de *cinasa* dependiente de ciclina que ha demostrado actividad clínica notable en pacientes con LLC recidivante, resistente o refractarios incluyendo aquellos con delección (17p) (13.1).

**Otros.** **Venetoclax** es el primer fármaco aprobado por la FDA que se dirige a la proteína BCL2 en células cancerosas. BCL2, forma parte de la vía de señalización del p53 y regula la muerte celular programada o apoptosis, la cual está sobreexpresada por las células de la LLC, asociado a fármaco resistencia. Está indicado como monoterapia en presencia de la delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes que han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B (BCR); también en pacientes con ausencia de delección

17p o mutación del gen TP53 que han fallado al tratamiento con inmuoquimioterapia y a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B. Se puede utilizar también como terapia combinada con rituximab u obinutuzumab. La dosis de inicio del venetoclax es de 20 mg VO una vez al día durante 7 días. La dosis se debe aumentar de forma gradual durante un período de 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg por 12 ciclos.

**Inmunomoduladores.** Lenalidomida, es eficaz en la LLC como agente único o en combinación con regímenes de inmuoquimioterapia diferentes. La mielosupresión y el síndrome de lisis tumoral son los efectos adversos más relevantes asociados con la dosis de lenalidomida, por lo cual se deben ajustar la misma, como monoterapia o en terapia combinada.

## Criterios de respuesta

La evaluación de la respuesta debe incluir tanto la valoración clínica como de laboratorio (estudio hemoperiférico y de médula ósea). Se debe realizar al menos 2 meses posteriores del cumplimiento del tratamiento. Para definir la respuesta al tratamiento, se proponen dos parámetros de evaluación: los parámetros del grupo A evalúan la carga tumoral linfoide y los síntomas constitucionales y los parámetros del grupo B evalúan la hematopoyesis (**TABLA 19**).

**Grupo o parámetro.** Remisión completa (RC), remisión parcial (RP) y progresión de enfermedad (PE):

- **Ganglios linfáticos.** Ninguno  $\geq 1,5$  cm. Disminución  $\geq 50\%$  (desde el valor inicial). Aumento  $\geq 50\%$  desde el inicio o desde la respuesta.
- **Tamaño del hígado o bazo.** Tamaño del bazo  $< 13$  cm; tamaño del hígado normal. Disminución  $\geq 50\%$  (desde el inicio). Aumento  $\geq 50\%$  desde el inicio o desde la respuesta.
- **Síntomas constitucionales.** Ninguno, alguno.
- **Contaje de linfocitos circulantes.** Normal. Disminución  $\geq 50\%$  desde el inicio. Aumento  $\geq 50\%$  sobre el valor inicial.
- **Contaje de plaquetas.**  $\geq 100 \times 10^9/L$  o aumento  $\geq 50\%$  sobre el valor inicial. Disminución de  $\geq 50\%$  desde el inicio secundario a LLC.
- **Hemoglobina.**  $\geq 11,0$  g/dL (sin transfundir y sin eritropoyetina)  $\geq 11$  g/dL o aumento  $\geq 50\%$  sobre el valor inicial. Disminución de  $\geq 2$  g/dL desde el inicio secundario a LLC.
- **Médula normocelular,** sin células LLC, sin nódulos linfoides B. Presencia de células LLC, o de nódulos linfoides B, o no realizado. Aumento de las células de LLC en  $\geq 50\%$  en biopsias sucesivas.
- **Remisión completa.** Deben cumplirse todos los criterios; progresión de enfermedad. Debe cumplirse al menos uno de los criterios del grupo A o del grupo B.
- **Remisión incompleta.** Reúne todos los criterios de remisión completa; pero persiste anemia, trombocitopenia o neutropenia relacionada a toxicidad por fármacos.
- **Remisión parcial.** Al menos 2 de los parámetros del grupo A y un parámetro del grupo B; debe normalizarse si previamente estaba alterado; si solo un parámetro de ambos grupos A y B está alterado previo al tratamiento, solo uno debe normalizarse.
- **Enfermedad estable.** Pacientes que no han alcanzado una remisión completa o parcial y que no reúne criterios de enfermedad progresiva (lo cual es equivalente a no respuesta).

**TABLA 19.** Criterios de respuesta.

| Grupo    | Parámetro                         | RC  | RP  | PE   |
|----------|-----------------------------------|---|---|--|
| <b>A</b> | Ganglios linfáticos               | Ninguno $\geq 1,5$ cm                                   | Disminución $\geq 50\%$ (desde el valor inicial)*                     | Aumento $\geq 50\%$ desde el inicio o desde la respuesta           |
|          | Tamaño del hígado o bazo          | Tamaño del bazo $< 13$ cm; tamaño del hígado normal     | Disminuir $\geq 50\%$ (desde el inicio)                               | Aumento $\geq 50\%$ desde el inicio o desde la respuesta           |
|          | Síntomas constitucionales         | Ninguno   | Alguna  | Alguna   |
|          | Contaje de linfocitos circulantes | Normal  | Disminuir $\geq 50\%$ desde el inicio                                 | Aumento $\geq 50\%$ sobre el valor inicial                         |
| <b>B</b> | Contaje de plaquetas              | $\geq 100 \times 10^9/L$                                | $\geq 100 \times 10^9/L$ o aumento $\geq 50\%$ sobre el valor inicial | Disminución de $\geq 50\%$ desde el inicio secundario a CLL        |
|          | Hemoglobina                       | $\geq 11,0$ g/dL (sin transfundir y sin eritropoyetina) | $\geq 11$ g/dL o aumento $\geq 50\%$ sobre el valor inicial           | Disminución de $\geq 2$ g/dL desde el inicio secundario a CLL      |
|          | Médula                            | Normocelular, sin células CLL, sin nódulos linfoides B  | Presencia de células CLL, o de nódulos linfoides B, o no realizado    | Aumento de las células de CLL en $\geq 50\%$ en biopsias sucesivas |

RC (Remisión completa): deben cumplirse todos los criterios. RP (Remisión parcial)\*: al menos 2 de los parámetros del grupo A y un parámetro del grupo B debe normalizarse, si previamente estaba alterado; si solo un parámetro de ambos grupos A y B está alterado previo al tratamiento, solo uno debe normalizarse. PE (Progresión de enfermedad): debe cumplirse al menos uno de los criterios del grupo A o del grupo B. RI (Remisión incompleta): reúne todos los criterios de RC pero persiste anemia, trombocitopenia o neutropenia relacionada a toxicidad por fármacos. EE (Enfermedad estable): pacientes que no alcanzado una RC o RP y que no reúne criterios de enfermedad progresiva (lo cual es equivalente a no respuesta).

## Enfermedad mínima residual

La erradicación completa de la leucemia es el objetivo de todo tratamiento antileucémico. Dicha erradicación se confirma mediante la detección de la enfermedad mínima residual en los pacientes que lograron una respuesta clínica completa, con el empleo de técnicas de citometría de flujo multicolor sensible, PCR o secuenciación de próxima generación. Los ensayos clínicos prospectivos han suministrado evidencia suficiente de que el tratamiento para erradicar la enfermedad residual implica una superior respuesta clínica. La citometría de flujo de seis colores (6 marcadores CD19, CD20, CD5, CD43, CD79b y CD81), la PCR de oligonucleótidos específicos de alelo o la secuenciación de alto rendimiento mediante el ensayo ClonoSEQ son sensibles en detectar hasta menos de una célula LLC en 10.000 leucocitos. Como tal, define remisión indetectable de enfermedad mínima residual (negativa), si tiene en sangre periférica o médula ósea menos de una célula de LLC por 10.000 leucocitos. En general, se recomienda la sangre periférica para hacer esta evaluación porque la MO siempre tendrá LLC detectable

si se encuentra en sangre periférica. Sin embargo, existen tratamientos que preferentemente eliminan células leucémicas en la sangre periférica pero no en la MO (como los anticuerpos monoclonales); por lo tanto, es importante confirmar enfermedad mínima residual negativa en MO cuando en la sangre periférica es negativa. Los ensayos clínicos destinados a maximizar la profundidad de la remisión, deben incluir al menos una prueba para evaluar la enfermedad residual, porque esta enfermedad negativa o positiva tiene implicación tanto pronóstica como terapéutica.

## **Prevención de infecciones (vacunas, inmunoglobulinas, antibióticos y antivirales)**

La infección es un problema frecuente durante el tratamiento del paciente con LLC. De forma constante se publican protocolos sobre su prevención y tratamiento, pero desafortunadamente, no existen evidencias que demuestren que la vacunación pueda mejorar las tasas de infección o las consecuencias de las infecciones adquiridas. En general, se recomienda que la vacunación de rutina se realice de ser posible, previo al inicio del tratamiento. Las vacunas alcanzan un porcentaje razonable de seroprotección y seroconversión en los pacientes inmunodeprimidos, con escasos efectos secundarios. Se prefieren las vacunas conjugadas altamente inmunogénicas, no así las vacunas con virus vivos atenuados, por sus efectos adversos. Entre ellas, la vacuna contra la influenza H1N1, antineumocócica (cada 5 años) y, en especial contra el SARS-COV-2, ya que estos pacientes con LLC tienden a evolucionar en forma tórpida frente a esta infección. En nuestra experiencia, la mortalidad por COVID-19 es alta, en relación a la población general; 37% frente a un 8,2% respectivamente; por lo que es un grupo de muy alto riesgo.

Los pacientes con LLC también presentan una hipogammaglobulinemia (grave  $<500$  mg/dL); con niveles séricos bajos de IgG, IgA e IgM; y se asocia a infecciones frecuentes y graves, lo cual puede justificar el tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina polivalente.

En cuanto la profilaxis con antibióticos y antivirales se recomienda para los esquemas de tratamiento con análogos de las purinas, ecorticoesteroides o alemtuzumab. El uso de trimetoprim-sulfametoxazol contra el *Pneumocystis jirovecii* por un año o el período que tenga linfocitopenia CD4 ( $<250/\text{mm}^3$ ). Los pacientes que reciban alemtuzumab se debe vigilar para una posible reactivación del CMV (con una PCR); de ser positivo, el alemtuzumab debe ser suspendido y reiniciarse cuando sea indetectable. De preferencia se recomienda el uso del valganciclovir y el ganciclovir para estos pacientes como terapia profiláctica antiviral, para evitar la reactivación del mismo.

## **Bibliografía**

- Gentile M, Shanafelt TD, Mauro FR, et al. Comparison between the CLL-IPI and the Barcelona-Brno prognostic model: analysis of 1299 newly diagnosed cases. *Am J Hematol*. 2018; 93(2): E35-E37.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131: 2745-2760.
- Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(1): 65-75.

- Kleinstern G, Camp NJ, Goldin LR, et al. Association of polygenic risk score with the risk of chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis. *Blood*. 2018; 131(23): 2541-2551.
- Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Kay NE, Shanafelt TD. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPI): a systematic review and metaanalysis. *Blood*. 2018; 131(3): 365-368.
- Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, et al. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPI) in patients receiving chemoimmuno or targeted therapy: a systematic review and metaanalysis. *Ann Hematol*. 2018; 97(10): 2005-2008.
- Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 43-56.
- Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: an European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018; 94(1): 121-128.
- Rigolin GM, Cavallari M, Quaglia FM, et al. In CLL, comorbidities and the complex karyotype are associated with an inferior outcome independently of CLL-IPI. *Blood*. 2017; 129(26): 3495-3498.
- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1107-20.
- Shanafelt T, Wang V, Kay N, et al. LBA-4 A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). *ASH* 2018.
- Susan L. Slager, Mark C Lanasa, Gerald E Marti, Sara J Achenbach, Nicola J Camp, Fatima Abbasi, Neil E Kay, Celine M Vachon, et al. Natural history of monoclonal B-cell lymphocytosis among relatives in CLL families. *Blood*. 2021; 37(15): 2046-2056.
- Stamatopoulos K, Agathangelidis A, Rosenquist R, Ghia P. Antigen receptor stereotypy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2017; 31(2): 282-291.
- Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018; 379(26): 2517-2528.

## CAPÍTULO 7

# MIELOMA MÚLTIPLE

HILDEBRANDO ROMERO-SANDOVAL

### INTRODUCCIÓN

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

Los tres criterios que definen el MM son: 1. Componente monoclonal en el suero y la orina, 2. Presencia de células plasmáticas clonales en la MO o un plasmocitoma en la biopsia de MO y, 3. Sintomatología derivada de la afectación de órganos y tejidos por el mieloma; síntomas CRAB: Calcio elevado, corregido  $>11,5$  mg/dL o 1 mg por encima del valor normal; insuficiencia Renal: creatinina  $>2$  mg/dL; Anemia, hemoglobina  $<2$  g/dL por debajo del límite inferior normal o Hb  $<10$ g/dL y alteraciones Óseas (*Bone abnormalities*): lesiones líticas, osteoporosis y fracturas.

El MM es una enfermedad que predomina en la edad media y avanzada de la vida, por lo general en mayores de 60 años y en un menor porcentaje por debajo de 40 años. Según la OMS, representa 1% de todas las neoplasias malignas y 10%-15% de las enfermedades malignas hematológicas. En EE. UU. para el 2018 se diagnosticaron aproximadamente 30.770 nuevos casos de MM, lo que representa el 1,8% de todos los casos nuevos de cáncer. El número estimado de muertes fue de 12.770, lo que representa el 2,1% de todas las muertes por cáncer. Tiene una prevalencia de 6 por 100.000 habitantes/año; predomina en la raza negra, sexo masculino y es poco frecuente en la raza asiática. A pesar de los avances y mayor supervivencia global, el mieloma múltiple sigue siendo una enfermedad incurable por lo que de forma constante se requieren tratamientos adicionales y novedosos.

El mieloma múltiple comienza como una proliferación clonal de células B *postcentro germinal* que producen grandes cantidades de inmunoglobulina monoclonal y proteína de cadena ligera. Los eventos genéticos primarios desencadenan la progresión de la enfermedad, y en su gran mayoría se deben a translocaciones cromosómicas que involucran los genes de la cadena pesada de inmunoglobulina (IGH) (interfieren con el cambio de clases de anticuerpos) y aneuploidías. Otros eventos genéticos secundarios en la patogénesis del MM incluyen la delección del cromosoma 13, la activación de mutaciones de los genes RAS y BRAF, la desregulación del oncogén MYC, mutaciones en la vía NF- $\kappa$ B, pérdida del cromosoma 17p con anomalías en p53, trisomía del cromosoma 1q y delección de 1p. Las células del mieloma interactúan con el microambiente inmunológico y de la MO, lo que lleva al desacoplamiento de la remodelación ósea. Proceso que se explica por la activación de los osteoclastos (interacciones RANKL/RANK, aumento de MIP-1 $\alpha$ , disminución de osteoprotegerina) y la supresión de la formación y diferenciación de osteoblastos (desregulación de los factores Dkk1, sFRP-2, IL-3, Runx2 y TGF- $\beta$ ). El MM exhibe una gran heterogeneidad y evolución clonal, que repercute en su presentación clínica y sensibilidad a los fármacos. El comienzo de la enfermedad se caracteriza por el predominio de un clon que responde bien al tratamiento. Un segundo evento incitador permite que surja un nuevo clon con nuevas anomalías genómicas (hasta 7 subclones), lo que resultaría en una eventual recaída de la enfermedad.

Casi todos los casos de MM comienzan como condiciones premalignas: gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple latente (MML); ambas enfermedades son afecciones asintomáticas que pueden progresar a MM si aumentan los niveles de proteína monoclonal y presentan alteraciones genéticas en las células plasmáticas. La gammapatía monoclonal de significado incierto se distingue clínicamente del MM por tener una Ig monoclonal sérica menor de 3 g/dL, un contenido de células plasmáticas de la MO < del 10%, sin CRAB y un 1% de riesgo anual de progresión a MM. El MM latente se define como una Ig monoclonal en el suero superior a 3 g/dL, un contenido de células plasmáticas de la médula ósea superior al 10%, sin CRAB y un riesgo anual del 10% de progresión a MM. Al adquirir cualquier combinación de los eventos oncogénicos mencionados, la gammapatía monoclonal de significado incierto y el MM latente pueden progresar a MM, la forma maligna de la enfermedad.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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

- **Síntomas generales.** Cursa con un síndrome de afectación del estado general (pérdida de peso, astenia y anorexia), fiebre, trastornos circulatorios por el síndrome de hiperviscosidad y edema.
- **Anemia.** Se observa en el 60% de los pacientes, por lo general es secundaria a la supresión de la MO por las citocinas (interleuquinas y el factor de necrosis tumoral) y a la sustitución



medular por las células malignas. Otro factor implicado es la enfermedad renal crónica, frecuente en estos pacientes, que origina anemia por enfermedad crónica y se expresa con debilidad, fatiga e intolerancia al ejercicio.

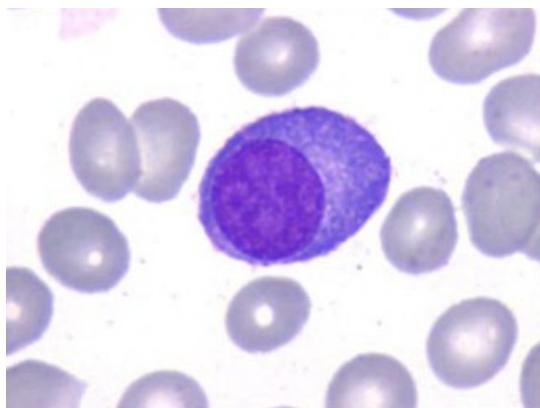
- **Dolor óseo.** Se presenta en el 60% a 80% de los pacientes; por lo general es dorsolumbar, costal y menos frecuente en las extremidades inferiores. Es un dolor de tipo mecánico y de diferentes grados de intensidad. Es frecuente el aplastamiento súbito de una vértebra o la fractura patológica de un hueso largo al menor movimiento.
- **Insuficiencia renal.** Es frecuente en los pacientes con enfermedad avanzada, su etiopatogenia es multifactorial; se puede desencadenar por la hipercalcemia, el síndrome de hiperviscosidad, infecciones, deshidratación y por el uso de contrastes yodados. También es causa de nefropatía el depósito de las inmunoglobulinas de cadenas ligeras monoclonales (proteína de Bence-Jones), y la glicoproteína de Tamm-Horsfall en el túbulo contorneado distal, lo cual origina una reacción inflamatoria y, por ende, atrofia tubular (riñón del mieloma). También es factible la infiltración del parénquima renal por las células neoplásicas en estadios avanzados de la enfermedad.
- **Otros.** Síntomas relacionados con la hipercalcemia (vómitos, náuseas, poliuria, polidipsia, estreñimiento y confusión mental), diátesis hemorrágica (epistaxis, hematuria, equimosis) secundaria a la infiltración medular por las células malignas o una púrpura disproteínémica (las inmunoglobulinas monoclonales recubren las plaquetas, lo que origina una reacción de liberación plaquetaria anormal y una defectuosa polimerización de la fibrina), amiloidosis (hiperpigmentación cutánea y edema en la zona periorbitaria, macroglosia, síndrome del túnel del carpo), neurológicas (neuropatías periféricas, paraparesia espástica o un cuadro radicular; además, infiltración espinal, craneal o meníngea), infecciones (secundaria a la disminución de las inmunoglobulinas policlonales); en particular neumonías (neumococos) y urinarias (bacterias gramnegativas).

## DIAGNÓSTICO

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

**Hemograma.** Se describe una anemia normocítica normocrómica, reticulocitos bajos, leucopenia, trombocitopenia (enfermedad avanzada) y VSG elevada ( $>100$  mm/h). Pueden observarse células plasmáticas en el frotis de la sangre periférica (**FIG. 3**). En caso de que el valor absoluto de las células plasmáticas sea mayor de  $2 \times 10^9/L$ , se debe considerar el diagnóstico de *leucemia de células plasmáticas*. Además, en el frotis de sangre periférica se observa apilamiento de los eritrocitos, semejante a pilas de monedas llamado *rouleaux*, debido a la hipergammaglobulinemia circulante. Se debe solicitar un perfil de la coagulación: TP, TTP, TT, fibrinógeno, factor XIII, tiempo de sangría; y retracción del coágulo en casos seleccionados y factor X en la amiloidosis.

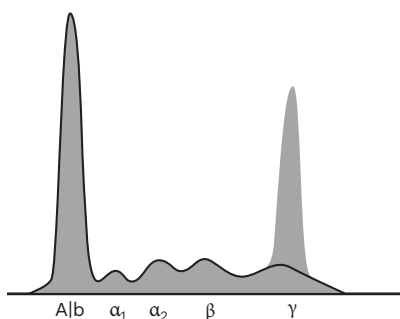
FIG. 3. Célula plasmática.



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

**Electroforesis de las proteínas séricas.** Se describe un patrón electroforético de gammaglobulina monoclonal o componente M. En la gráfica se aprecia una curva de altura importante con una base angosta en la región gamma (FIG. 4). La inmuno-electroforesis sérica determina las inmunoglobulinas del componente M y en la orina se pueden identificar las cadenas ligeras (*kappa* o *lambda*) denominada *proteína de Bence-Jones*. El estudio cualitativo de las inmunoglobulinas (Ig) por inmunofijación es importante para identificar la clase de inmunoglobulina que se produce en exceso, y confirmar su monoclonalidad. En orden de importancia son IgG (53%), IgA (25%) e IgD (1%). En un 15% de los casos, el componente monoclonal no está formado por Ig completas, sino solo por cadenas ligeras, que son filtradas por el riñón y por tanto se detectan en orina y no en suero; es el llamado *mieloma de Bence-Jones* (no hay que confundirlo con la *proteína de Bence-Jones*).

FIG. 4. Electroforesis de proteínas séricas.



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

**Estudios por imágenes.** Las radiografías muestran imágenes osteolíticas o en sacabocado (osteopatía osteolítica) en los huesos del cráneo, costillas, pelvis, vértebras y huesos largos (**FIG. 5**). También puede observarse osteopenia, osteoporosis generalizada, fracturas espontáneas y aplastamiento vertebral. Se deben solicitar imágenes que incluyan una proyección frontal y lateral del cráneo, columna cervical, torácica, lumbar y frontal del esqueleto axial (húmero, pelvis, fémur). *El estudio óseo es el único estudio de imágenes obligatorio para el diagnóstico.* Las lesiones osteocleróticas se observan en 1% de los casos. Se dice que el estudio óseo es positivo en un paciente con MM cuando existe compromiso de la masa trabecular >30%; de ahí que lo haga menos sensible como seguimiento de la enfermedad. La TC de cuerpo entero es más sensible que la radiografía para detectar lesiones líticas pequeñas y tiene la ventaja de poder demostrar plasmocitomas de partes blandas en las cavidades torácica y abdominal; actualmente considerada como el estudio estándar de atención en la práctica diaria para el diagnóstico de MM. La RM de cuerpo entero, está indicada en pacientes asintomáticos con mieloma recién diagnosticado sin otros elementos indicativos de mieloma, para buscar lesiones focales ocultas y compromiso de MO. El PET-TC es un estudio opcional para situaciones específicas; posee alta sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad extramedular, y en pacientes con sospecha de plasmocitoma óseo solitario, como una alternativa a la RM para confirmar este diagnóstico o para detectar lesiones ocultas subyacentes. Está recomendado en el estadiaje inicial de la enfermedad, para evaluar la respuesta al tratamiento y la enfermedad residual mínima (como criterio de respuesta adicional clásico *International mieloma working group*). La osteopatía osteolítica de MM se debe diferenciar de las observadas en las metástasis óseas y en el hiperparatiroidismo.

**FIG. 5.** Osteopatía osteolítica en el mieloma múltiple.



**Estudios citogenéticos.** El empleo de la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y la hibridación genómica comparada (HGC) reportan alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales. Estas se dividen en alteraciones cromosómicas primarias y secundarias. **Alteraciones cromosómicas primarias.** Se dividen en dos grupos: 1) Cariotipos hiperdiploides (ganancia de cromosomas), de buen pronóstico, y 2) Cariotipos no hiperdiploides (hipodiploide, pseudodiploide, pseudotri o tetraploides), de peor pronóstico. Dentro del primer grupo predominan las trisomías (cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15 y 19), y en el segundo grupo las traslocaciones recurrentes del gen de IGH 2 (cadena pesada de las inmunoglobulinas), ubicado en 14q32, o en uno de los genes de las cadenas livianas: lambda (22q11) o kappa (2p12), que translocan con diferentes oncogenes.

**Alteraciones cromosómicas secundarias,** asociadas a progresión de la enfermedad, delección 13q o monosomía del cromosoma 13 (45% de los casos), delección de 17p13 (TP53) (8%-10%) y alteraciones estructurales del cromosoma 1, particularmente ganancia de 1q y pérdida de 1p (45%), cifra que alcanza el 100% en leucemia de células plasmáticas.

**Inmunofenotipo.** El MM es una proliferación clonal de células linfoides B maduras que han pasado por el centro germinal del folículo linfoide. La caracterización de marcadores en los clones tumorales mediante la citometría de flujo, ha permitido una mejor tipificación de las distintas gammapatías monoclonales; facilita así su diagnóstico diferencial y la precisión del fenotipo de las células plasmáticas para su diagnóstico diferencial. El fenotipo de las células plasmáticas malignas se caracteriza por la expresión monoclonal de las cadenas livianas de las inmunoglobulinas citoplasmáticas, presencia aberrante de CD56, CD28, CD20, CD117, disminución en la expresión de CD27, CD38, CD138 y ausencia completa de CD19 y CD45. Estos patrones aberrantes de expresión pueden demostrarse en casi todos los casos de MM y en más del 90% de las gammapatías monoclonales de significado incierto. El análisis simultáneo por citometría de flujo de los antígenos CD38, CD138, CD56, CD19 y CD45 permite la discriminación entre células plasmáticas normales de las malignas en más del 90% de los casos de MM, sin necesidad de investigar en las cadenas livianas citoplasmáticas de las inmunoglobulinas. De igual modo, para investigar enfermedad residual mínima, para demostrar efectividad del tratamiento y predecir el curso de la enfermedad, así como la determinación de remisión completa estricta definida por el IMWG (*International Myeloma Working Group*).

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

### Criterios mayores

1. Plasmocitoma diagnosticado por biopsia.
2. Células plasmáticas en la MO más del 30%.
3. Paraproteína monoclonal: IgG mayor de 3,5 g/dL; IgA mayor de 2 g/dL y proteína de Bence-Jones (kappa o lambda) mayor de 1 g en orina de 24 horas.

### Criterios menores

1. Células plasmáticas en la MO alrededor de 10% a 30%.
2. Nivel de paraproteína como en el punto 3 de los criterios mayores, pero en menor cuantía.

3. Inmunoglobulinas con niveles normales o disminuidos (IgG menos de 600 mg/dL, IgA menos de 80 mg/dL e IgM menos de 50 mg/dL).
4. Lesiones osteolíticas.

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

### Sistema de estadificación clínica Durie/Salmon

Este sistema aún se utiliza prácticamente en todo el mundo debido a que proporciona la mejor correlación entre las manifestaciones clínicas y la masa tumoral (células plasmáticas) de cada paciente de forma individual. Los pacientes en estadio I presentan un mieloma indolente o asintomático y los pacientes en estadios II y III un mieloma activo o sintomático.

**Estadio I** (menos de  $0,6 \times 10^{12}$  células/m<sup>2</sup>):

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

**Estadio II** (no cumple los criterios del estadio I y II y una masa tumoral  $0,6$  a  $1,2 \times 10^{12}$  células/m<sup>2</sup>).

**Estadio III** ( $>1,2 \times 10^{12}$  células/m<sup>2</sup>):

1. Hemoglobina menor de 8,5 g/dL.
2. Calcio sérico mayor de 12 mg/dL.
3. Componente monoclonal de alta producción: IgG mayor de 7 g/dL; IgA mayor de 5 g/dL y cadenas livianas en orina mayor de 12 g en 24 horas.
4. Lesiones osteolíticas graves (escala 3)\*.

\***Escala 3.** Se definen 6 regiones óseas, a saber: cráneo, columna, extremidades superiores e inferiores, pelvis, caja torácica (cintura escapular, costillas).

### Grados de afectación ósea

- **Grado 0.** Radiología ósea normal
- **Grado 1.** Osteoporosis generalizada
- **Grado 2.** <4 regiones con lesiones osteolíticas
- **Grado 3.** >4 regiones con lesiones osteolíticas y/o fractura patológica (no vertebral ni costal).

Existe una subclasificación de los estadios en: **A**, cuando la creatinina sérica es menor de 2 mg/dL, o **B**, cuando es mayor de 2 mg/dL.

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

### Sistema de estadificación internacional revisado (ISS-R)

En el 2005, el *Internacional Myeloma Working Group* propuso el Sistema Internacional de Estadificación (ISS), una sencilla herramienta de estratificación pronóstica que utiliza dos parámetros

séricos a saber, la albúmina y la concentración de  $\beta_2$  microglobulina. Donde se concluyó que la combinación de estos dos parámetros representaba el mejor poder de predicción de esta enfermedad. El nuevo ISS revisado (ISS-R) incluye dos parámetros adicionales, la presencia de alteraciones cromosómicas adversas y un valor elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) sérica, ambos identificados como factores pronósticos de alto riesgo en términos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global a 5 años (TABLA 20).

**TABLA 20.** Sistema de estadificación internacional revisado (ISS-R).

| Estadio I (28%)   | Estadio II (62%)                    | Estadio III (10%)  |
|---|-------------------------------------|--|
| ISS I y<br>sin citogenética de alto riesgo*<br>y LDH normal | Ni estadio I ni estadio III         | ISS III más<br>citogenética de alto riesgo*<br>o LDH elevada |
| SG** a 5 años 82%<br>SLP*** a 5 años 55%                    | SG a 5 años 62%<br>SLP a 5 años 36% | SG a 5 años 40%<br>SLP a 5 años 24%                          |

\*Anomalías de alto riesgo: del (17p) y/o t(4;14) y/o t(14;16), según las pruebas de FISH. \*\* SG: sobrevida global  
\*\*\* Sobrevida a largo plazo.

## CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (*INTERNACIONAL MIELOMA WORKING GROUP*)

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

- **Gammapatía monoclonal de significado incierto.** Proteína M sérica <3 g/L, plasmocitos clonales en MO <10%, ausencia de daño de tejido u órgano terminal (insuficiencia renal, anemia, hipercalcemia, lesiones óseas, hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes).
- **Mieloma asintomático o indolente (*smoldering*).** Proteína M IgG o IgA en el suero >3 g/L, infiltración en MO >10% de células plasmáticas, ausencia de síntomas y daño de órgano terminal.
- **Mieloma múltiple sintomático.** La presencia de daño orgánico terminal (hipercalcemia, falla renal, anemia, enfermedad ósea), define un mieloma de células plasmáticas que requiere tratamiento. En la actualización más reciente de estos criterios se han introducido tres parámetros adicionales que definen MM para diferenciar el mieloma sintomático sin CRAB del mieloma latente: 1) células plasmáticas clonales 60% o más en MO; 2) proporción de cadenas ligeras libres (CLL) en suero  $\geq 100$  mg/L; y 3) más de una lesión ósea de 5 mm en la resonancia magnética. El motivo de la incorporación de estos tres nuevos biomarcadores de malignidad es que cada uno de ellos establecía un riesgo “ultra alto” de progresión a enfermedad sintomática en dos años mayor del 70%-80%. En la práctica se utiliza el término “SLiM-CRAB” (SLiM: S = sesenta; Li = cadena ligera; M = RM) para facilitar recordar estos parámetros adicionales que definen el mieloma.

- **Mieloma latente.** Debe cumplir los siguientes criterios: 1) Proteína M sérica (IgG o IgA)  $\geq 30$  g/L o proteína M en orina  $\geq 500$  mg/24 h y células plasmáticas clonales en la MO de 10% a 60%, y 2) Sin parámetros definitorios de MM o amiloidosis presente.
- **Mieloma no secretor.** Ausencia de paraproteína en el suero o en la orina por inmunofijación, células plasmáticas mayor o igual al 10% en MO, daño de órgano terminal (CRAB).
- **Plasmocitoma óseo solitario.** Ausencia de paraproteína en el suero y orina, área única de destrucción ósea secundaria a las células plasmáticas, MO no infiltrada por células plasmáticas, *estudio* óseo normal y ausencia de daño de órgano terminal (CRAB).
- **Plasmocitoma extramedular.** Ausencia de paraproteína en suero y orina, tumor extramedular de células plasmáticas, MO normal, *estudio* óseo normal y ausencia de daño de órgano terminal (CRAB).
- **Plasmocitomas solitarios recurrentes.** Ausencia de paraproteína en el suero y orina, más de una lesión ósea destructiva o tumor extramedular de células plasmáticas, MO normal, gammagrafía ósea normal y ausencia de daño de órgano terminal (CRAB).

## Diagnóstico diferencial

Es necesario establecer el diagnóstico diferencial del MM con otras gammapatías como la macroglobulinemia de Waldenström, la amiloidosis sistémica, el síndrome POEMS y la leucemia de células plasmáticas.

- **Macroglobulinemia de Waldenström.** Debe cumplir todos los siguientes criterios: gammapatía monoclonal por IgM,  $>10\%$  de infiltración linfoplasmocitoide trabecular en la MO por linfocitos pequeños que muestran diferenciación plasmocitoide o células plasmáticas con inmunofenotipo típico (IgM de superficie+, CD5+/-, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-), lo cual excluye otros desórdenes linfoproliferativos, por ej., leucemia linfocítica crónica y linfoma del manto, anemia, síntomas constitucionales, síndrome de hiperviscosidad, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.
- **Amiloidosis sistémica.** Presencia de síntomas sistémicos relacionados con la sustancia amiloide (compromiso renal, hepático, cardíaco, gastrointestinal y nervios periféricos), citoquímica para sustancia amiloide con Rojo Congo, el cual es positivo en cualquier tejido (grasa, MO, recto), evidencia por análisis proteómico y por inmunoelectromicroscopía de que la sustancia amiloide se corresponde con las cadenas livianas de las inmunoglobulinas y componente monoclonal sérico y urinario.
- **Síndrome POEMS.** *Criterios mayores (1 requerido):* poliradiculoneuropatía típicamente desmielinizante, desorden de células plasmáticas monoclonal y otros: enfermedad de Castleman, lesiones óseas escleróticas, elevación del VEGF (*vascular endothelial growth factor*). *Criterios menores (1 requerido):* organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatías), sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural y ascitis), endocrinopatía (suprarrenal, tiroides, hipófisis, gónadas, paratiroides, páncreas), cambios en la piel (hiperpigmentación, hipertrichosis, acrocianosis), papiledema, trombocitosis y policitemia.
- **Leucemia de células plasmáticas.** Es una entidad que se caracteriza por la presencia de células plasmáticas en la sangre periférica de 20% o más de  $2 \times 10^9/L$ .



## TRATAMIENTO

### Tratamiento general

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

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

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

**Síndrome de hiperviscosidad.** Predomina en el mieloma IgA debido a su alta tendencia a polimerizar. Suele estar indicada la plasmaféresis para eliminar gran parte de estas proteínas, reducir el volumen plasmático y la viscosidad sanguínea hasta menos de 4 centipoises (cP) (VR: 3,5 a 5,5 cP); se recomienda un recambio plasmático de 1 a 1,5 de la volemia por 3 días.

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

Todo paciente, previo al inicio de bisfosfonatos, debe tener una evaluación dental, ya que una vez comenzado no deben hacerse extracciones dentales, implantes o cirugía de la mandíbula por el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. Cuando haya compromiso renal se debe

vigilar el empleo de estos fármacos y es recomendable utilizar el pamidronato (mayor tiempo de infusión) en lugar del ácido zoledrónico, y si existe mayor deterioro de la función renal (filtración glomerular  $<30$  mL/min) se debe reducir la dosis a la mitad o, suspender la dosis hasta recuperar la función renal.

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

**Infecciones.** Deben ser investigadas y controladas oportunamente. Los pacientes deben recibir la vacuna para neumococo, influenza y SARS-CoV2 (COVID-19). Está indicada la infusión de gammaglobulina en casos de infecciones recurrentes asociadas a hipogamaglobulinemia grave. La profilaxis de la infección por *Pneumocystis jirovecii* debe indicarse en pacientes que reciben tratamiento con altas dosis de corticoesteroides.

## Tratamiento farmacológico

El tratamiento de estas patologías se limita exclusivamente a pacientes con MM sintomático y las alteraciones hematológicas, y se debe iniciar lo más pronto posible. Es importante considerar la posibilidad de pacientes elegibles para trasplante de MO, ya que en estos se debe evitar el uso de agentes alquilantes (melfalán). Los pacientes asintomáticos con patrón monoclonal deben ser observados cuidadosamente y tratarlos solo si se demuestra la enfermedad. En los no aptos para trasplante de MO en estadios iniciales de la enfermedad, con la quimioterapia se ha logrado una sobrevida de 30% a 50% a los 3 a 4 años y en los estadios avanzados sobrevida de 6 a 12 meses con el empleo de las nuevas modalidades de tratamiento. Se infiere que con los nuevos fármacos disponibles (no quimioterapia), esta neoplasia maligna se convierte en una enfermedad crónica con mejor sobrevida y calidad de vida. A continuación, se describen los fármacos disponibles para el tratamiento del MM (TABLA 21).

**Melfalán/Prednisona.** Con esta combinación se logra una sobrevida global de 3 años, aunque con un porcentaje alto de recaídas en el primer año. Se deben hacer recuentos hematológicos semanales y repetir el ciclo cada 4 a 6 semanas, al menos por 1 año. Los ciclos se continúan mientras siga disminuyendo la proteína monoclonal, y debe mantenerse en forma indefinida. Una vez alcanzada una respuesta estable (*plateau*) de la carga tumoral y la paraproteína, que generalmente se logra a los 6-12 meses y se extiende hasta por 20 meses, se puede prolongar hasta por 48 meses más la administración de interferón- $\alpha$ 2b recombinante que tiene un efecto citorreductor sobre las células tumorales. Actualmente, estos medicamentos se utilizan en pacientes mayores de 65 años, no elegibles a trasplante de MO, con buena respuesta clínica (más de 3 años), hemoperiférica y serológica (paraproteína). Las dosis son las siguientes: melfalán, 0,25mg kg (9 mg por  $m^2$ ) VO por 4 días; prednisona, 100 mg VO por 4 días, interferón- $\alpha$ 2b, 3 millones U/ $m^2$  SC, 3 veces por semana cada 4 semanas. Estos pueden combinarse con bortezomid y lenalidomida.

Actualmente, el esquema bortezomib (Velcade®) más melfalán/prednisona (VMP) es superior a la combinación melfalán/prednisona para los pacientes de edad avanzada con MM no trata-

do. La inducción de intensidad reducida con el régimen VPM, seguida de un mantenimiento, constituye un tratamiento seguro y eficaz para este grupo de pacientes.

**TABLA 21.** Fármacos para el tratamiento del MM.

| Categoría                          | Fármaco                                   | Mecanismo de acción  |
|------------------------------------|---|--|
| Corticoesteroides                  | Prednisona -Dexametasona                  | Antiinflamatorio y antiproliferativo   |
| Quimioterapia convencional         | Ciclofosfamida                            | Agente alquilante  |
|                                    | Doxorrubicina                             | Inhibidor de la topoisomerasa II   |
|                                    | Melfalán                                  | Agente alquilante  |
|                                    | Bendamustina                              | Agente alquilante  |
| Fármacos inmunomoduladores (IMiDS) | Talidomida                                | Inhibe la producción de IL-6 alfa, IL-8, VEGF, activación de la caspasa-8                            |
|                                    | Lenalidomida                              | Inhibe la fosforilación de AKT, Co-estimula a CD28   |
|                                    | Pomalidomida                              | Co-estimula a CD28   |
|                                    | Avadomida (CC-122)<br>Iberdomida (CC-220) | Inmunomodulador de la ligasa E3 de cereblón  |
| Inhibidores del proteosoma         | Bortezomib                                | Unión irreversible a la subunidad CT-L/LMP7; unión de baja afinidad a la subunidad C-L/LMP2 and T-L  |
|                                    | Carfilzomib                               | Unión irreversible a la subunidad CT-L/LMP2 y unión de alta afinidad a la subunidad C-L/LMP2 and T-L |
|                                    | Ixazomib                                  | Unión a la subunidad beta 5 del proteosoma 20  |
|                                    | Oprozomib                                 | Unión irreversible a la subunidad CT-L/LMP7  |
|                                    | Marizomib                                 | Unión irreversible a la subunidad CT-L/LMP7; unión de alta afinidad a la subunidad C-L/LMP2 and T-L  |
|                                    | Delanzomib                                | Unión irreversible a la subunidad CT-L/LMP2; unión de baja afinidad a la subunidad C-L/LMP2 and T-L  |
| Inhibidores de histona deacetilasa | Panobinostat                              | Inhibidor Pan-Histona Deacetilasa  |
|                                    | Romidepsin                                | Inhibidor Histona Deacetilasa  |
|                                    | Ricolinostat<br>Citarinostat              | Inhibidor Histona Deacetilasa 6  |

| Categoría                | Fármaco   | Mecanismo de acción   |
|--------------------------|---|---|
| Anticuerpos monoclonales | Daratumumab<br>Elotuzumab<br>Denosumab<br>Siltuximab<br>Felzartamab (MOR202)<br>Isatuximab<br>TAK-079 | Anti-CD38<br>Anti CS1/SLAMF7<br>Anti-RANKL<br>Anti-IL6<br>Anti-CD38<br>Anti-CD38<br>Anti-CD38                         |
| Nuevos fármacos          | Filanesib<br><br>Venetoclax<br><br>Selinexor  | Inhibidor de la proteína kinesin spindle (EG5/KIF11)<br><br>Inhibidor selectivo de BCL-2<br><br>Inhibidor de XPO1-PEX |

**Vincristina, adriamicina (doxorubicina), dexametasona (VAD).** Se utiliza como esquema de inducción, particularmente en pacientes elegibles a trasplante de MO. Se logran respuestas de un 55% a 65% en pacientes con MM de *novo*. Esta combinación también es excelente para pacientes con recaídas, pero produce muchas infecciones y toxicidad gastrointestinal. Con el objetivo de reducir la cardiotoxicidad de la doxorubicina se ha empleado la forma liposomal, esquema DVD (doxorubicina liposomal, vincristina y dexametasona). Dosis de vincristina 0,4 mg IV diarios por 4 días; doxorubicina liposomal 30 mg/m<sup>2</sup> mediante infusión en 1 hora, inmediatamente después de la infusión de bortezomib en el día 4 y, dexametasona 40 mg VO diarios por 10 días.

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

Los efectos secundarios por el uso prolongado de la talidomida son teratogenicidad importante (contraindicado en embarazadas), sedación, fatiga, estreñimiento, trombosis venosa profunda (indicar aspirina profiláctica) y neuropatía periférica. Estos efectos ceden al reducir la dosis o suspender el medicamento. Se inicia con 200 mg VO diarios, alternada con dexametasona a dosis altas, 40 mg VO (20 mg en pacientes >75 años) diarios los días 1-4, 9-12, 17-20 y 24-28 cada 4 semanas o dosis bajas de dexametasona (días 1, 8, 15 y 22, cada 4 semanas). Esta combinación ofrece una respuesta de un 52% en pacientes previamente tratados y de un 71% en los diagnosticados de *novo*.

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

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

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

**Fármacos inhibidores de HDAC (inhibidor de la *histona deacetilasa*).** Consisten en un grupo de medicamentos que afectan el crecimiento de las células y cambian la transcripción de las proteínas celulares, lo cual lleva a desenredar el hilo del ADN; de modo que algunos genes antitumorales se activan con la finalidad de que células resistentes al tratamiento se vuelvan más sensibles a la terapia. El fármaco que se está utilizando es **vorinostat**, el cual ha demostrado que posee actividad citotóxica sinérgica en las células del mieloma con inhibidores del proteosoma (bortezomib). La dosis recomendada es de 400 mg VO día, con los alimentos.

**Iberdomida.** Es un fármaco inmunomodulador de la *ligasa E3* de cereblón que ha demostrado efectos tumoricidas e inmunoestimulantes en los pacientes con MM refractario o en recaída; se utiliza en terapia combinada con dexametasona. La dosis de iberdomida es de 0,3 a 1,3 mg (escalar la dosis) IV, los días 1-21 de cada ciclo de tratamiento de 28 días y la dexametasona 40 mg (20 mg en pacientes >75 años) los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo.

**Belantamab mafodotin (Belamaf®).** En el 2017, fue aprobado para el tratamiento de pacientes con MM recidivante o refractario que han recibido como mínimo 4 fármacos distintos, como: un anticuerpo monoclonal anti-CD38, un inhibidor del proteosoma, esteroides y un agente inmunomodulador. Este medicamento consiste en un mAb IgG1 afucosilado humanizado conjugado con monometil auristatina-F (MMAF) a través de un conector maleimidocaproilo resistente a proteasas; en sí, un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que demuestra un mecanismo de acción multifacético basado en sus tres componentes principales. La dosis de 2,5 mg/kg en el transcurso de 30 min en infusión IV continua, cada tres semanas.

**Denosumab.** Es un anticuerpo monoclonal que utiliza un nuevo mecanismo para disminuir la resorción ósea. RANKL es una proteína expresada en células estromales osteoblásticas. Se une al activador del receptor del factor nuclear- $\kappa$ B (RANK) y, de este modo, media la diferenciación, activación y supervivencia osteoclástica. RANKL; por lo tanto, controla la resorción ósea mediada por osteoclastos. La *osteoprotegerina* es un receptor señuelo RANKL soluble que se une a RANKL y es el regulador clave de la vía RANKL-RANK. Denosumab se une a RANKL bloqueando así la interacción de RANKL con RANK, e imita los efectos endógenos de la osteoprotegerina. Se ha demostrado que este agente conduce a una disminución de la resorción ósea, en función de los cambios en el suero y el telopéptido N urinario, que son marcadores de la resorción ósea osteoclástica. La diferencia esencial entre los bisfosfonatos y el denosumab es que los bisfosfonatos inhiben los osteoclastos maduros, mientras que el denosumab inhibe los precursores osteoclásticos. La dosis recomendada es de 120 mg administrados en una única SC una vez cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo.

**Daratumumab.** Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 $\kappa$  que se une a la proteína CD38, la cual está aumentada en la superficie de las células tumorales del MM. Su mecanismo de acción es inducir lisis de células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos en las células del MM que expresan CD38. Se puede utilizar en monoterapia o terapia combinada con lenalidomida. La dosis es de 16 mg/kg, administrada en infusión intravenosa, semanal los días 1-8, luego bisemanal del día 9-24 y mensual a partir del día 25 hasta la progresión de la enfermedad.

**CAR-T (JNJ-4528, idecabtagene, vicleucel).** El tratamiento con células del receptor de antígeno quimérico (CAR)-T contra el antígeno de maduración de células B, ha sido efectivo y con una toxicidad de fácil reversión en los pacientes con MM en recaída o refractario. Los ensayos han demostrado que todos los pacientes alcanzan una respuesta profunda y duradera, y un 86% una respuesta completa estricta (11.5 meses), sin progresión de la enfermedad a los 19 meses. Las respuestas se observaron en pacientes intensamente pretratados, con una dosis mediana administrada de  $0,72 \times 10$  linfocitos T CAR+ viables/kg.

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

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

La otra modalidad de trasplante es el **autólogo**, hecho a partir de progenitores hematopoyéticos obtenidos de sangre periférica; con la ventaja que puede aplicarse a un mayor número de pacientes, ya que no precisa donantes compatibles, la edad se amplía hasta los 65 años y no cursan con enfermedad injerto contra huésped. Se logran tasas de respuestas alrededor de 80%, remisiones completas de un 25%-40% y una menor mortalidad asociada al procedimiento (<5%), por lo que se considera de primera línea. De hecho, con la finalidad de mejorar los resultados se ha propuesto hacer dos autotrasplantes consecutivos (trasplante en *tándem*; *laín*: equipo), los cuales logran incrementar la sobrevida global y libre de progresión, comparado con pacientes que reciben uno solo.

**Mantenimiento postrasplante.** Mantener la respuesta a la primera línea de tratamiento, es prioritario en el tratamiento del MM. El objetivo final es prolongar la duración de la respuesta completa, la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global; además, mantener una adecuada calidad de vida. En el 2014 el IMWG propuso la utilización de tres fármacos que se utilizan en los protocolos de inducción, tales como: talidomida, lenalidomida y bortezomib para evaluar su papel en el mantenimiento; y concluyen que en los pacientes de bajo riesgo era recomendable la monoterapia con lenalidomida durante al menos dos años y en los pacientes con alto riesgo con el uso del bortezomib por dos años.

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

## CRITERIOS DE RESPUESTA (IMWG)

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

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



- **Respuesta completa.** Inmunofijación negativa en suero y orina, desaparición de cualquier plasmocitoma en tejidos blandos y un número de células plasmáticas en MO menos del 5%.
- **Respuesta parcial muy buena.** Componente M detectable en suero y orina por inmunofijación, pero no en electroforesis, reducción mayor de 90% del componente monoclonal sérico y del componente monoclonal en orina menor de 1 mg/24 horas.
- **Respuesta parcial.** Reducción mayor de 50% del componente monoclonal en suero y, del componente monoclonal en orina de 24 horas mayor de 90% o menor de 200 mg/24 horas. Si el componente monoclonal en suero y orina no es cuantificable se requiere una disminución mayor de 50% en la diferencia entre los niveles de proporción de cadenas ligeras libres en sustitución del componente monoclonal. Si el componente monoclonal en suero y orina no es medible y la proporción de cadenas ligeras libres tampoco lo es, se requiere una disminución menor de 50% de células plasmáticas si el valor basal fue mayor de 30% en MO, en sustitución del componente monoclonal, si existían plasmocitomas se requiere una reducción menor de 50% de su tamaño.
- **Respuesta estable.** No cumple los criterios de una respuesta completa, respuesta parcial o criterios de una respuesta parcial muy buena.
- **Enfermedad progresiva.** Requiere uno o más de los siguientes criterios: incremento del componente monoclonal en suero mayor de 0,5 g/dL y en orina mayor de 200 mg/24 horas. Pacientes sin niveles de proteína monoclonal en suero y orina la proporción de cadenas ligeras libres debe ser más de 10 mg/dL. Un porcentaje de células plasmáticas de MO mayor de 10%, nuevas lesiones óseas o plasmocitoma de tejido blando o incremento en el tamaño de las lesiones óseas o de los plasmocitomas e hipercalcemia (calcio corregido mayor de 11,5 mg/dL o 2,65 mmol que pueda ser atribuido únicamente a la enfermedad).
- **Recaída clínica.** Requiere indicadores directos de incremento de la enfermedad o disfunción de órganos (CRAB) y uno o más de los siguientes criterios: reaparición de la proteína monoclonal en orina o suero por inmunofijación o electroforesis, desarrollo mayor de 5% de células plasmáticas en MO y aparición de cualquier otro signo de progresión.

### **Criterios de respuesta adicionales**

- **Respuesta completa inmunofenotípica.** Ausencia de células plasmáticas clonales en MO por citometría de flujo con  $\geq 4$  colores.
- **Respuesta completa molecular.** Respuesta completa más reacción en cadena de polimerasa oligonucleótido específica negativa (ASO-PCR).
- **Respuesta mínima del MM en recaída o refractario.** Disminución de 25%-49% en el componente M o disminución en el tamaño del plasmocitoma y no aumento en el tamaño o número de lesiones líticas.

## **MIELOMA MÚLTIPLE Y COVID-19**

El sistema inmunológico de los pacientes con MM está comprometido por diferentes factores, por lo que tienen mayor riesgo de infección por el SARS-Cov2. La edad promedio al diagnóstico del MM es de 65 años, a esta edad, junto a las comorbilidades que presentan, comprometan aún más el sistema inmunológico. Los factores importantes son: 1. **Linfopenia.** Factor de riesgo

conocido para desarrollar infecciones, donde el clon del mieloma suprime el desarrollo y la función normal de las células B, 2. **Pérdida de las inmunoglobulinas funcionales** que presentan estos pacientes (hipogamaglobulinemia), 3. **Disminución del recuento de células T CD4 + en** el momento del diagnóstico y 4. Tratamiento **inmunosupresor**. La linfopenia se exacerba posterior del inicio del tratamiento, los recuentos de CD4 disminuyen por los inhibidores del proteosoma, con riesgo de reactivación de la varicela zóster hasta un 13% sin profilaxis. Los fármacos inmunomoduladores provocan neutropenia, los esteroides aumentan el riesgo de infecciones (*Pneumocystis jirovecii* y hongos) y; la combinación con inmunomoduladores e inmunosupresores la acrecienta aún más. Todos estos factores hacen que los pacientes con MM sean más susceptibles a los eventos adversos graves que podrían surgir con la COVID-19.

Se recomienda evaluar a todos los pacientes con MM recién diagnosticado para detectar COVID-19 antes de comenzar el tratamiento, ya que puede agravar una infección activa por el SARS-Cov2. Esta prueba debe hacerse tanto para pacientes ambulatorios como hospitalizados. Para los pacientes que dan positivo para COVID-19, se recomienda suspender el tratamiento hasta que haya superado la fase aguda de la enfermedad. Las complicaciones metabólicas, óseas, renales se deben tratar con medidas de apoyo y a criterio de los servicios interconsultantes.

El tratamiento de los pacientes con MM durante la pandemia actual de la COVID-19 es un desafío. Para los pacientes de bajo riesgo, las opciones incluyen: Recomendar, en especial ixazomib, lenalidomida y dexametasona; ciclofosfamida, lenalidomida y dexametasona; daratumumab, lenalidomida dexametasona; lenalidomida, bortezomib, dexametasona o ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona. Para pacientes de alto riesgo, en especial, usar carfilzomib, lenalidomida y dexametasona o lenalidomida, bortezomib, dexametasona. Se debe disminuir la dosis de dexametasona a 20 mg VO una vez a la semana y los inhibidores de proteosomas deben administrarse semanal por vía subcutánea (bortezomib). El tratamiento de apoyo con antibióticos, de tener indicación, y anticoagulantes es prioritario. Se recomienda postergar el trasplante de MO a menos que el paciente tenga una enfermedad de alto riesgo con inadecuada respuesta al tratamiento o si cursa con una leucemia de células plasmáticas. La dosis y frecuencia de administración de los fármacos pueden modificarse, dependiendo de la evolución, comorbilidades o complicaciones que presente el paciente.

## Bibliografía

- Al Saleh AS, Sher T, Gertz MA. Mieloma múltiple en la época de COVID-19. *Acta Haematol.* 2020; 143: 410-416.
- Avet-Loiseau H, Lauwers-Cances V, Corre J, Moreau P, Attal M, Munshi N. Minimal residual disease in multiple myeloma: final analysis of the IFM2009 trial. *Blood.* 2018; 130(Suppl 1): 435-440.
- García-Guerrero E, Gotz R, Doose S, et al. Upregulation of CD38 expression on multiple myeloma cells by novel HDAC6 inhibitors is a class effect and augments the efficacy of daratumumab. *Leukemia.* 2021; 35(1): 201-214.
- Ghermezi M, Li M, Vardanyan S, et al. Serum B-cell maturation antigen: a novel biomarker to predict outcomes for multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2017; 102(4): 785-795.
- Madduri D, Berdeja JG, Usmani SZ, et al. CARTITUDE-1: phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2020; 136(Suppl 1): S22-25.

- Martin T, Strickland S, Glenn M, et al. Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019; 9(4): 41-46.
- Mateos M-V, Spencer A, Nooka AK, Pour L, Weisel K, Cavo M, et al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. *Haematologica.* 2020; 105: 468-77.
- Nerreter T, Letschert S, Götz R, et al. Superresolution microscopy reveals ultra-low CD19 expression on myeloma cells that triggers elimination by CD19 CAR-T. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 3137-3141.
- Radhakrishnan SV, Luetkens T, Scherer SD, et al. CD229 CAR T cells eliminate multiple myeloma and tumor propagating cells without fratricide. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 798-802.
- Reda G, Cassin R, Dovrtelova G, et al. Venetoclax penetrates in cerebrospinal fluid and may be effective in chronic lymphocytic leukemia with central nervous system involvement. *Haematologica.* 2019; 104(5): e222-e223.
- Redder L, Klausen TW, Vangsted AJ, Gregersen H, Andersen NF, Pedersen RS, et al. Validation of a new clinical prediction model for outcome in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem-cell transplantation; a populationbased study from the danish national multiple myeloma registry. *Blood.* 2019; 134: 1849-1849.
- San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3(11): e506-15.
- Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in overall survival with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2018; 36(8): 728-34.
- Urvi A Shah, Sham Mailankody. Emerging immunotherapies in multiple mieloma. *BMJ.* 2020; 370: 3176 doi: 10.1136/bmj.m3176.
- Wildes TM, Tuchman SA, Klepin HD, Mikhael J, Trinkaus K, Stockerl-Goldstein K, et al. Geriatric assessment in older adults with multiple myeloma. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67: 987-91.
- Zhang T, Wang S, Lin T, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget.* 2017; 8: 34001-34017.
- Zweegman S, Larocca A. Frailty in multiple myeloma: the need for harmony to prevent doing harm. *Lancet Haematol.* 2019; 6: e117-e118.

## CAPÍTULO 8

# LINFOMA DE HODGKIN

CARLOS MENDOZA-GAVIRIA

### INTRODUCCIÓN

El linfoma Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna de linfocitos B; representa aproximadamente uno de cada diez linfomas diagnosticados al año en EE. UU., con una incidencia anual de 8.500 casos. La mayoría de estos pacientes se puede curar con quimioterapia (más del 90%); sin embargo, 5% al 10% tienen una enfermedad refractaria a la terapia de primera línea y 10% al 30%, presentan una recaída. Tiene una distribución bimodal típica, con un pico entre los 21 y 30 años de edad, y un segundo sobre los 60 años de edad. En los países en vías de desarrollo, la enfermedad aparece de modo predominante durante la infancia y su incidencia disminuye con la edad, no así en los países desarrollados donde la incidencia predomina en grupos de mayor edad. Hay una asociación entre el LH e indicadores de clase social. El LH clásico, tipo esclerosis nodular, tiende a ser más común en adultos jóvenes de clases socioeconómicas altas, mientras que en las clases sociales bajas la variedad más frecuente es celularidad mixta, similar a lo descrito en niños y en adultos mayores. Estos datos favorecen la participación del virus Epstein-Barr en la etiología del LH; alrededor de un 30%-40% de los casos se observa la expresión del antígeno nuclear 1 (EBNA1) y las proteínas latentes de membrana (LMP)1 y 2 del virus Epstein-Barr en las células de Hodgkin y en las células de *Reed Sternberg* multinucleadas (células HRS). LMP1 imita al receptor CD40 y activa de forma autónoma al factor de transcripción nuclear kappa B ( $\kappa$ B); y LMP2 induce la señalización a través del receptor de linfocitos B (BCR), que son las principales vías de supervivencia de los linfocitos B de origen centrogerminal. De hecho, LMP2a puede rescatar de la apoptosis a los linfocitos B centrogerminal, al actuar como ligando del BCR. Por lo tanto, el virus Epstein-Barr tiene un papel importante en los primeros pasos del proceso de transformación de las células de *Reed Sternberg*.

El LH clásico se caracteriza desde el punto de vista histológico, por la presencia de células de Hodgkin (mononucleadas) y células de *Reed Sternberg*, las cuales coexpresan marcadores de varias líneas hematopoyéticas (linfocitos B y T, células dendríticas, células NK y células mieloides), cuyo origen es a partir de linfocitos B centro germinal preapoptóticos. De forma constante expresan CD30 y CD40, CD15 en el 75%-85% de los casos, y CD20 en aproximadamente 20%-40% de los pacientes, en especial en el LH predominio linfocítico nodular. Las células HRS se encuentran en un microambiente tumoral marcado por un infiltrado no maligno, inflamatorio, extenso, que atrae distintas células inmunes a los tejidos afectados, para apoyar

su supervivencia y proliferación y, crear un entorno inmunosupresor. La OMS clasifica el LH en dos grandes categorías, que difieren en su morfología, inmunofenotipo, composición del microambiente tumoral y en el comportamiento clínico.

1. LH clásico (incluye cuatro subtipos):
  - Esclerosis nodular (EN)
  - Celularidad mixta (CM)
  - Rico en linfocitos (RL)
  - Depleción linfocitaria (DL)
2. LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El signo característico del LH está dado por el aumento de volumen de los ganglios linfáticos. La región de mayor frecuencia al inicio de la enfermedad es la cervical (60%-70%), luego, le siguen en orden de frecuencia la supraclavicular y mediastinal (40%-45%), axilar (25%) y, entre un 5%-15% la retroperitoneal e inguinofemoral. Las linfadenopatías abdominales por lo general sugieren recidiva de la enfermedad y un mal pronóstico. Paralelo al aumento de volumen de los ganglios linfáticos, pueden asociarse síntomas B: sudoración nocturna profusa, febrícula vespertina  $>38,3$  °C, pérdida de peso de un 5% a 10% del peso corporal habitual, en los últimos 3 a 6 meses respectivamente y síntomas constitucionales como debilidad, fatiga, anorexia, prurito y manifestaciones clínicas de anemia. El 70% de los pacientes con compromiso mediastínico tiene linfadenopatías supraclaviculares derechas. Cuando se comprometen los ganglios supraclaviculares izquierdos se debe sospechar infiltración de los ganglios retroperitoneales, abdominales e inguinales. Los ganglios linfáticos pueden crecer rápidamente, ser dolorosos y ocasionar fenómenos obstructivos por compresión (por ej., obstrucción ureteral distal, síndrome de mala absorción intestinal, síndrome del mediastino superior, síndrome de Horner y, compresión de las raíces nerviosas o de la médula espinal. Sin embargo, las linfadenopatías generalmente son de evolución lenta, en meses o años, y son indoloras. Desde el punto de vista clínico el LH se clasifica en estadios (**estadificación** clínica), tomando en cuenta los siguientes parámetros: áreas anatómicas involucradas por linfadenopatías, tejidos u órganos extra-linfáticos afectados, presencia o no de enfermedad voluminosa y síntomas B (**TABLA 22**).

Aplicables a cualquier estadio:

- **A** Sin síntomas B.
- **B** Con síntomas B, descritos como pérdida de peso sin razón aparente, fiebre y sudoración profusa nocturna.
- La presencia de un solo síntoma, ya se considera B.
- **X** Enfermedad voluminosa (bulky)  $\geq 10$  centímetros de longitud.
- **E** Áreas anatómicas extraganglionares involucradas o por contigüidad.

Cuando se compromete un órgano o sitio extralinfático por contigüidad desde una región linfática a un órgano o tejido se designa con la letra “E”; por ej., puede ser IE, IIIE; y cuando está involucrado el bazo se agrega la letra S (*spleen*), por ej., estadio IIS; y si por ej., son ambos, entonces es IIES.

**TABLA 22.** Clasificación en estadios (Ann Arbor modificado en Cotswolds, Inglaterra, 1989).

| Clasificación        | Descripción   |
|----------------------|---|
| <b>Estadio I</b>     | Compromiso de una región ganglionar o una sola estructura linfoide (bazo, timo, anillo de Waldeyer), o lesión de una sola estructura extraganglionar  |
| <b>Estadio II</b>    | Compromiso de dos o más regiones ganglionares ubicadas en el mismo compartimiento dividido por el músculo diafragma (supradiafragmáticas e infradiafragmáticas). La alteración de un solo órgano extraganglionar, por contigüidad, se denomina estadio IIE. El número de regiones anatómicas afectadas debe señalarse con un número subíndice, por ej., II3 |
| <b>Estadio III 1</b> | Compromiso de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma, con o sin compromiso esplénico, ganglios hiliares, celiacos semilunares o portales   |
| <b>Estadio III 2</b> | Idem, e involucra ganglios para-aórticos, ilíacos y mesentéricos  |
| <b>Estadio IV</b>    | Compromiso difuso o diseminado de uno o más tejidos u órganos extraganglionares; con o sin ganglios linfáticos involucrados   |

Para la toma de decisiones terapéuticas de primera línea, en pacientes con LH en estadios tempranos y avanzados, se emplean los siguientes grupos de trabajo en el ámbito internacional: Grupo Alemán para el Estudio del Linfoma de Hodgkin (*German Hodgkin Study Group*, GHSG); Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC); y la Red Nacional Integral de Cáncer de EE.UU. (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN). Estos han propuesto factores de riesgo para estadios tempranos, que incluyen el tamaño de la masa tumoral en el mediastino; la velocidad de sedimentación globular (VSG), ausencia o no de síntomas B; número de áreas ganglionares involucradas; compromiso de tejidos u órganos extraganglionares (**TABLA 23**).

**TABLA 23.** Factores de riesgo del linfoma de Hodgkin (GHSG, EORTC, NCCN).

| GHSG   | EORTC   | NCCN   |
|--|---|--|
| Masa tumoral mediastinal (relación $\geq 1/3$ )* | Masa tumoral mediastinal (relación $\geq 0,35$ )* | Masa mediastinal voluminosa (relación $> 1/3$ )* |
| $\geq 1$ lesión extranodal                       | Edad $\geq 50$ años                               | Tumor voluminoso $> 10$ cm                       |
| VSG $\geq 50$ (A) o $\geq 30$ (B)**              | VSG $\geq 50$ (A) o $\geq 30$ (B)**               | VSG $\geq 50$ (A)**                              |
| $\geq 3$ áreas ganglionares                      | $\geq 4$ áreas ganglionares                       | $\geq 4$ regiones ganglionares                   |

\* Relación del diámetro de la masa tumoral en el mediastino con el diámetro torácico.

\*\* El valor de la VSG dependerá si el paciente no tiene síntomas B (A), o si tiene síntomas B.

De igual manera, el índice pronóstico internacional (*International Prognostic Score*, IPS) en pacientes diagnosticados de LH, se fundamenta en los siguientes parámetros, asignando un (1) punto a cada uno: albúmina sérica  $< 4$  g/dL; hemoglobina  $< 10,5$  g/dL; sexo masculino; enfermedad en estadio IV (según la clasificación de Ann Arbor); edad  $\geq 45$  años; cuenta leucocitaria  $\geq 15 \times 10^9/L$ ; cuenta absoluta de linfocitos  $< 6 \times 10^9/L$ . De acuerdo con el IPS la sobrevida libre de progresión (SLP) a los cinco años y la sobrevida global (SG) son las siguientes: 0 puntos:

84% SLP y 89% SG; 1 punto: 77% SLP y 90% SG; 2 puntos: 67% SLP y 81% SG; 3 puntos: 60% SLP y 78% SG; 4 puntos: 51% SLP y 61% SG; 5 a 7 puntos: 42% SLP y 56% SG.

De acuerdo con el GHSG, la asignación de riesgo clínico actual en pacientes con LH con implicación pronóstica y terapéutica, es la siguiente (**TABLA 24**).

**TABLA 24.** Riesgo clínico del linfoma Hodgkin (GHSC).

| Factor de riesgo                       | Estadio               |     |            |          |
|--|-----------------------|-----|------------|----------|
|  | IA, IB, IIA           | IIB | IIIA, IIIB | IVA, IVB |
| Ninguno                                | Temprano favorable    |     |            |          |
| Compromiso de $\geq 3$ áreas linfoides |                       |     |            |          |
| VSG elevada                            | Temprano no favorable |     | Avanzado   |          |
| Masa tumoral mediastinal voluminosa    |                       |     |            |          |
| Enfermedad extranodal                  |                       |     |            |          |

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LH se fundamenta en aspectos clínicos y paraclínicos (bioquímicos, histológicos e inmunohistoquímicos). El diagnóstico definitivo se hace con la biopsia excisional del ganglio linfático comprometido más representativo y de fácil acceso quirúrgico. Si la única lesión tumoral existente es en el mediastino, se realiza una toracotomía mínimamente invasiva con la finalidad de tomar muestras representativas del tumor. Para diagnosticar y orientar un paciente con LH son importantes los siguientes procedimientos:

1. Química sanguínea: urea, creatinina, ácido úrico, lactato deshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fraccionada; proteínas totales y fraccionadas. Antes del inicio del tratamiento, es necesario evaluar las funciones cardíaca, pulmonar, renal y hepática.
2. Radiografía del tórax en proyecciones posteroanterior y lateral. Esta permite ver el compromiso mediastínico. Con la TC del tórax se evidencian con mayor precisión anomalías, a veces poco vistas en la radiografía convencional.
3. TC con doble contraste (oral y endovenoso) del cuello, tórax, abdomen y pelvis.
4. Estudio gastrointestinal con medio de contraste y, endoscopias si existen síntomas digestivos.
5. Tipificación del grupo sanguíneo (sistemas ABO y Rh) y prueba de la antiglobulina humana (prueba de Coombs).
6. Serología para el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) y los virus de las hepatitis B y C.
7. RM. Esta no es usada de rutina para la evaluación inicial o estadiaje; su precisión es similar a la TC, detecta las linfadenopatías por tamaño, así como también el compromiso de vísceras sólidas. La RM de cuerpo entero con difusión es una nueva técnica que puede utilizarse para definir enfermedad residual activa vs. fibrosis; así como para sustituir la evaluación final de tratamiento, siempre que no sea posible la TC por emisión de positrones (PET/CT).



8. PET/CT. Se hace combinada con la TC; además de identificar las linfadenopatías; proporciona una información funcional y bioquímica al identificar masas tumorales activas. Se emplea en el seguimiento y evolución de la enfermedad. Una PET/CT positiva significa enfermedad activa. La recomendación es hacer una PET/CT para el estadiaje inicial y una PET/CT negativa. En ese estudio, la ausencia de actividad metabólica sugestiva de infiltración linfomatosa en la médula ósea, no justifica la realización de una punción/aspiración y toma de muestra para biopsia de ese órgano. La biopsia de médula ósea ya no está indicada para la estadificación de rutina del LH en los estadios tempranos.
9. La inmunohistoquímica está indicada con el objetivo de estudiar la existencia en las células neoplásicas, especialmente de los antígenos CD15 y CD30. El panel básico para el inmunofenotipo del LH clásico y el LHPLN se muestra en la **TABLA 25**.

**TABLA 25.** Inmunofenotipo del linfoma de Hodgkin clásico.

|                        | LH clásico                       | LHPLN                             |
|------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Inmunofenotipo         | CD30 (>90%)                      | CD45+                             |
| con inmunohistoquímica | CD15 (75%-85%)                   | CD20+                             |
|                        | CD20 (20%)                       | CD15-                             |
|                        | Fondo predominante de            | CD30-                             |
|                        | linfocitos T CD3+, CD4+, CD45Ro+ | CD21+ en CDF                      |
|                        |                                  | (células dendríticas foliculares) |

## TRATAMIENTO

En la práctica clínica actual, la selección del tratamiento de primera línea para los pacientes con LH debe equilibrar el potencial de curación con la menor cantidad de complicaciones y una supervivencia óptima, basado en el riesgo y adaptado a la respuesta. Los pacientes con mayor supervivencia suelen morir de forma prematura por neoplasias secundarias y complicaciones del tratamiento (cardiovascular y pulmonar) a los 5 años de haber recibido quimioterapia combinada con radioterapia; por esta razón el riesgo de un LH recidivante no es ya, una inquietud. Además de reducir o eliminar los eventos tardíos, también es importante tener en cuenta la toxicidad del tratamiento. Esta incluye el impacto del tratamiento en la fertilidad, la inducción de nuevas neoplasias, toxicidad cardíaca, pulmonar y un punto muy descuidado, la calidad de vida, de por sí, bastante mala para muchos sobrevivientes del LH. Por lo tanto, el desafío es aumentar el mayor número de pacientes en remisión prolongada y a su vez disminuir los efectos secundarios a largo plazo, especialmente en adultos jóvenes, ya que tienen muchos años de productividad por delante.

El manejo actual del LH debe centrarse en optimizar el tratamiento del paciente en forma individual, de allí que una evaluación precisa del estadio de la enfermedad es vital para la selección de un tratamiento adecuado. Para pacientes con enfermedad en estadio temprano, los ensayos recientes se han centrado en relegar la simple evaluación del riesgo clínico e integrar el tratamiento con la PET/CT y, así, evitar la radioterapia en pacientes PET/CT negativos después de la quimioterapia inicial. En los pacientes con enfermedad avanzada, el enfoque se ha cen-

trado en el aumento o disminución gradual del tratamiento guiado por la respuesta temprana a la quimioterapia, controlado con la PET/CT, así como integrar fármacos nuevos a regímenes previamente establecidos.

En pacientes con LH en estadio temprano favorable, se recomienda tratamiento combinado con quimioterapia ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) por 2 ciclos, más radioterapia sobre el campo comprometido (dosis total de 2.000 cGy). En pacientes con estadios tempranos no favorables, es recomendable tratamiento combinado con 4 ciclos de ABVD más radioterapia del campo comprometido (dosis total de 3.000 cGy), o quimioterapia con el esquema BEACOPP escalado (BEACOPP-e) (bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona), con aumento de las dosis de etopósido, doxorrubicina y ciclofosfamida en relación con el BEACOPP basal, por 2 ciclos; más, 2 ciclos con ABVD y radioterapia del campo involucrado (dosis total 3.000 cGy).

El tratamiento con ABVD o BEACOPP-e sigue siendo el estándar internacional de atención para el manejo de pacientes adultos con LH clásico en estadio avanzado. Para pacientes con estadios avanzados y un IPS <3, se sugiere quimioterapia con 6 ciclos de ABVD. En pacientes con un IPS ≥3, se recomiendan 6 ciclos con BEACOPP-e, siempre y cuando sean menores de 60 años (en general, el esquema BEACOPP no se recomienda en mayores de 60 años, debido a su toxicidad). Los pacientes tratados con ABVD y enfermedad voluminosa previa o enfermedad residual, demostrada por TC >1,5 cm, deberán recibir radioterapia de consolidación en las áreas anatómicas comprometidas. No deberá omitirse la radioterapia en pacientes con enfermedad voluminosa previa, tratados con ABVD y con una PET/CT negativa al final del tratamiento. En los pacientes que hayan sido tratados con BEACOPP-e, y que al final del tratamiento resulten PET/CT negativos, no requieren radioterapia de consolidación. Los pacientes tratados con BEACOPP-e, con enfermedad previa >10 cm y que permanezcan con enfermedad residual por TC >2,5 cm o PET/CT positivos, sí ameritan radioterapia de consolidación (**TABLAS 26 y 27**).

## Tratamiento del LH recaído o refractario (R/R)

Por ahora, el estándar terapéutico para pacientes con recaída o enfermedad refractaria (R/R) es la quimioterapia de rescate seguida de un autotrasplante de células madre hematopoyéticas: *autologous stem-cell transplant* (ASCT). Sin embargo, con la aprobación de nuevos fármacos, incluido brentuximab vedotina (BV), y anticuerpos monoclonales anti-proteínas de muerte celular programada (anti-PD-1) por ej., nivolumab y pembrolizumab, el pronóstico del tratamiento LH R/R está cambiando rápidamente (**TABLAS 28 y 29**).

## Medicamentos aprobados para pacientes con LH clásico R/R

**Brentuximab vedotina (BV).** Las células malignas de Hodgkin y de *Reed-Sternberg* del LH clásico se caracterizan por la expresión de CD30, un miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral. Debido a que la expresión normal de CD30 está restringida a una proporción relativamente pequeña de linfocitos B activados, linfocitos T y eosinófilos, que representan un objetivo ideal para la terapia con anticuerpos monoclonales. Brentuximab vedotina es un conjugado anticuerpo-fármaco, es decir, un anticuerpo anti-CD30 conjugado con la monometil

**TABLA 26.** Esquema ABVD.

| Día de administración | Medicamento y dosis por m <sup>2</sup> de SC | Vía de administración |
|-----------------------|--|-----------------------|
| 1 y 15                | Doxorrubicina 25 mg/m <sup>2</sup>           | IV                    |
| 1 y 15                | Bleomicina 10 UI/m <sup>2</sup>              | IV                    |
| 1 y 15                | Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup>              | IV                    |
| 1 y 15                | Dacarbazina 375 mg/m <sup>2</sup>            | IV                    |
|                       | Filgrastim 300 µg*                           | SC                    |

**TABLA 27.** Esquema BEACOPP-e.

| Día de administración | Medicamento y dosis por m <sup>2</sup> de SC          | Vía de administración   |
|-----------------------|---|---|
| 1                     | Doxorrubicina 35 mg/m <sup>2</sup>                    | IV  |
| 1                     | Ciclofosfamida 1.250 mg/m <sup>2</sup>                | IV  |
| 1                     | MESNA 250 mg/m <sup>2</sup>                           | IV  |
| 1-3                   | Etopósido 200 mg/m <sup>2</sup>                       | IV  |
| 1-7                   | Procarbazina 100 mg/m <sup>2</sup>                    | O   |
| 1-14                  | Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup>                       | O   |
| 8                     | Bleomicina 10 UI/m <sup>2</sup>                       | IV  |
| 8                     | Vincristina 1,4 mg/m <sup>2</sup> (dosis máxima 2 mg) | IV  |
| 9                     | Filgrastim 300 µg                                     | SC hasta que haya recuperación de la cuenta de neutrófilos ≥500/mm <sup>3</sup> |

SC: superficie corporal. IV: intravenosa. \* 3 a 5 dosis.

auristatina E (MMAE), potente agente antimicrotúbulo. Brentuximab vedotina fue el primer agente aprobado por la FDA de los EE. UU. para LHC R/R después de ASCT o después de dos líneas de tratamiento.

Nivolumab y pembrolizumab son los dos primeros anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA que se dirigen a la muerte programada-1 (PD-1). El nivolumab y el pembrolizumab interfieren con la interacción entre PD-1 y el ligando de muerte programada-1 (PD-L1), cuya interacción sin obstáculos regula negativamente a los linfocitos T, permitiendo que las células cancerosas eviten la vigilancia inmunitaria.

**Nivolumab.** Es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la interacción entre el receptor de la muerte programada 1 (PD-1) y sus ligandos 1 y 2 (PD-L1 y PD-L2). La unión de estos ligandos al receptor PD-1 que se encuentra en los linfocitos T, inhibe la proliferación de los linfocitos T y la producción de citocinas. La regulación del aumento de los ligandos PD-1 se produce en algunos tumores y la señalización a través de esta vía puede contribuir con la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los tumores por parte de los linfocitos T. Nivolumab

**TABLA 28.** Esquemas de tratamiento para el rescate de pacientes con LHc R/R.

| Esquema | Dosis   | Frecuencia (semanas) |
|---------|---|----------------------|
| ICE     | Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> , días 1 – 3<br>Ifosfamida 5 g/m <sup>2</sup> , día 2<br>Carboplatino 5 AUC, día 2  | c/3                  |
| DHAP    | Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> , día 1<br>Citarabina 2 g c/12 h, día 2<br>Dexametasona 40 g/día; días 1 – 4   | c/3                  |
| GVD     | Gemcitabina 1 g/m <sup>2</sup> , días 1 y 8<br>Vinorelbina 20 mg/m <sup>2</sup> , días 1 y 8<br>Doxorrubicina 15 mg/m <sup>2</sup> , días 1 y 8                               | c/3                  |
| IGEV    | Ifosfamida 2 g/m <sup>2</sup> , días 1 – 4<br>Gemcitabina 800 mg/m <sup>2</sup> , días 1 y 4<br>Vinorelbina 20 mg/m <sup>2</sup> , día 1<br>Prednisona 100 mg, días 1 – 4     | c/3                  |
| ESHAP   | Etopósido 40 mg/m <sup>2</sup> , días 1 – 4<br>Cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> , días 1 – 4<br>Citarabina 2 g/m <sup>2</sup> , día 5<br>Metilprednisolona 500 mg, días 1 – 4  | c/3 o 4              |
| BEGEV   | Gemcitabina 800 mg/m <sup>2</sup> , días 1 y 4<br>Vinorelbina 20 mg/m <sup>2</sup> , día 1<br>Bendamustina 90 mg/m <sup>2</sup> , días 2 y 3<br>Prednisona 100 mg, días 1 – 4 | c/3                  |

**TABLA 29.** Nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de pacientes con LHc R/R.

| Esquema           | Dosis  | Frecuencia (semanas) |
|-------------------|--|----------------------|
| BV                | 1,2 mg/kg, días 1, 8 y 15  | c/4                  |
| BV + Bendamustina | BV 1,8 mg/kg, día 1<br>Bendamustina 90 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 2  | c/3                  |
| BV + Nivolumab    | Nivolumab 3 mg/kg, día 1<br>BV 1,8 mg/kg, día 1  | c/3                  |
| BV + DHAP         | BV 1,8 mg/kg, día 1<br>Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> , día 1<br>Citarabina 2 g/m <sup>2</sup> , día 2<br>Dexametasona 40 mg, días 1 – 4                                   | c/3                  |
| BV + ICE          | BV 1,8 mg/kg, día 1<br>Ifosfamida 5 g/m <sup>2</sup> , día 2<br>Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> , días 1 – 3<br>Carboplatino 5 AUC, día 2                                    | c/3                  |
| Nivolumab         | Nivolumab 3 mg/kg, día 1   | c/2                  |
| Pembro + GVD      | Pembrolizumab 200 mg, día 1<br>Gemcitabina 1 g/m <sup>2</sup> , días 1 y 8<br>Vinorelbina 20 mg/m <sup>2</sup> , días 1 y 8<br>Doxorrubicina 15 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 | c/3                  |

BV: Brentuximab vedotina.

es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G4 (IgG4) humana que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, y libera la inhibición de la respuesta inmune mediada por la vía PD-1, con la consecuente reducción del crecimiento tumoral. También se denomina inmunoterapia mediada por linfocitos T con anticuerpos monoclonales dirigidos contra inhibidores de puntos de control inmunitarios (anti-PD-1). La FDA ha aprobado nivolumab en LHC R/R después de ASCT y BV, o brentuximab vedotina al menos tres líneas de terapia anteriores. La dosis es de 240 mg IV cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas.

**Pembrolizumab.** Fue la segunda terapia con anticuerpos anti-PD-1 estudiada en un ensayo fase II (KEYNOTE-087), a dosis de 200 mg IV cada 3 semanas. El ensayo incluyó pacientes que tenían progresión después del ASCT y posterior a brentuximab vedotina, progresión con quimioterapia y Brentuximab vedotina antes del ASCT, y progresión después de ASCT pero que no había estado expuesto a brentuximab vedotina. La FDA ha aprobado pembrolizumab LHC R/R después de tres o más líneas de terapia en dosis de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. En el primer ensayo de comparación directa de nuevos agentes en LHC R/R, un estudio de fase III aleatorizado usa pembrolizumab vs. brentuximab vedotina, la tasa de respuesta global en el grupo con pembrolizumab fue del 66% frente a 54% con brentuximab vedotina, se observó respuestas completas en el 24% de cada grupo. La mediana de SLP fue de 12,6 meses con pembrolizumab y de 8,2 meses con brentuximab vedotina y la mediana la duración de la respuesta fue de 21 meses con pembrolizumab y 14 meses con brentuximab vedotina. Este estudio apoyó la superioridad de pembrolizumab (terapia anti-PD-1) sobre brentuximab vedotina en LHC R/R; sin embargo, hay todavía pocos sobrevivientes a largo plazo sin recaídas en cualquiera de los grupos de tratamiento. La duración óptima de la terapia anti-PD-1 aún se desconoce, e incluso se puede extender hasta 2-4 meses. Las altas tasas de respuesta duradera observadas con nuevos agentes como la brentuximab vedotina y anti-PD-1 después de ASCT son muy interesantes.

### **Terapia con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR) (CAR-T)**

En el LHC R/R las células CAR T específicas para CD30 han mostrado resultados alentadores. La transferencia adoptiva de linfocitos T receptores de antígenos quiméricos, que combina la especificidad antigénica mediada por anticuerpos con la función efectora y la autorreplicación de los linfocitos T, ofrece la oportunidad de infundir un gran número de linfocitos T con especificidad antigénica definida y focalización sobre el complejo mayor de histocompatibilidad independiente del tumor. Se ha descrito una tasa de respuesta global de 72%, en pacientes con enfermedad activa que recibieron linfodepleción basada en fludarabina, incluidos pacientes con respuesta completa (59%). Los pacientes con LHC en recaída o refractario que recibieron un tratamiento previo intenso y linfodepleción basada en fludarabina seguida de células CAR T específicas para CD30 tuvieron una alta tasa de respuestas duraderas con un excelente perfil de seguridad, lo que destaca la viabilidad de extender las terapias con células CAR-T más allá de las neoplasias canónicas de linfocitos B.

## CRITERIOS DE RESPUESTA

La PET/CT se utiliza para evaluar la respuesta de subtipos histológicos ávidos de fluorodesoxiglucosa (FDG), como en términos generales ocurre con el LH clásico, de acuerdo con la escala de 5 puntos o escala de Deauville: **1** sin captación; **2** captación menor o igual que el mediastino; **3** captación mayor que el mediastino, pero menor o igual que el hígado; **4** captación moderadamente mayor comparada con el hígado; **5** captación marcadamente mayor comparada con el hígado; y **X** nuevas áreas de captación, probablemente sin relación con el linfoma. Las categorías **1** y **2** se consideran negativas y las **3**, **4** y **5** positivas. El producto de los diámetros perpendiculares de un solo ganglio se puede utilizar para identificar una enfermedad en progresión. Desde el año 2014, en el seguimiento de los pacientes, no se recomiendan las exploraciones imagenológicas de vigilancia rutinarias, el seguimiento debe ser clínico e indicar estudios paraclínicos debidamente justificados (**TABLA 30**).

**TABLA 30.** Criterios de respuesta con base en los hallazgos del PET/CT y la TC.

| Respuesta       | Sitio                                     | Respuesta basada en PET/CT   | Respuesta basada en TC  |
|-----------------|---|--|---|
| <b>Completa</b> | Ganglios linfáticos y sitios extranodales | Respuesta metabólica completa<br><br>Puntuaciones 1, 2 y 3 con o sin masa residual en 5 PS. Se reconoce que en el anillo de Waldeyer o sitios extraganglionares con alta captación fisiológica o con activación en el bazo o la médula ósea (por ej., con quimioterapia o factores estimulantes de colonias mieloides), la captación puede ser mayor que la normal en el mediastino y/o el hígado. En esta circunstancia, se puede inferir una respuesta metabólica completa si la captación en los sitios de compromiso inicial no es mayor que el tejido normal circundante, incluso si el tejido tiene una captación fisiológica alta | Respuesta radiológica completa<br><br>Los ganglios/masas ganglionares objetivo deben retroceder a $\leq 1,5$ cm en LDi<br>Sin sitios extranodales de enfermedad |
|                 | Lesión no medida                          | No aplica  | Ausente   |
|                 | Organomegalia                             | No aplica  | Regresar a la normalidad  |
|                 | Nuevas lesiones                           | Ninguno  | Ninguno   |
|                 | Médula ósea                               | No hay evidencia de enfermedad ávida de FDG en la médula   | Normal por morfología; si es indeterminado, IHC negativo  |
| <b>Parcial</b>  | Ganglios linfáticos y sitios extranodales | Respuesta metabólica parcial   | Remisión parcial, todos los siguientes:   |
|                 |   | Puntuación 4 o 5 con absorción reducida en comparación con la masa basal y residual de cualquier tamaño  | $\geq 50\%$ de disminución en la SPD de hasta 6 ganglios medibles objetivo y sitios extraganglionares   |

| Respuesta                                 | Sitio   | Respuesta basada en PET/CT  | Respuesta basada en TC   |
|---|---|---|--|
| <b>Parcial</b>                            | Ganglios linfáticos y sitios extra nodales  | En el interin, estos hallazgos sugieren que la enfermedad responde  | Cuando una lesión es demasiado pequeña para medirla en la TC, asigne 5 mm x 5 mm como valor predeterminado   |
|   |   | Al final del tratamiento, estos hallazgos indican enfermedad residual.  | Cuando ya no es visible, 0 x 0 mm  |
|   |   | Al final del tratamiento, estos hallazgos indican enfermedad residual   | Para un nodo >5 mm x 5 mm, pero más pequeño de lo normal, use la medición real para el cálculo   |
|   |   |   | Cuando ya no es visible, 0 x 0 mm  |
|   |   |   | Para un nodo >5 mm x 5 mm, pero más pequeño de lo normal, use la medición real para el cálculo   |
|   | Lesiones no medidas   | No aplica   | Ausente/normal, retroceso, pero sin aumento  |
|   | Organomegalia   | No aplica   | El bazo debe haber retrocedido >50% en longitud  |
| Nuevas lesiones                           | Ninguno   | Ninguno   |  |
| Médula ósea                               | Captación residual mayor que la captación en médula ósea normal pero reducida en comparación con el valor inicial (se permite captación difusa compatible con cambios reactivos de la quimioterapia). Si hay cambios focales persistentes en la médula en el contexto de una respuesta ganglionar, se debe considerar la posibilidad de realizar una evaluación adicional con resonancia magnética o biopsia o una gammagrafía de intervalo | No aplica   |  |
| <b>Enfermedad estable o sin respuesta</b> | Ganglios diana/masas ganglionares, lesiones extraganglionares   | Si respuesta metabólica   | Enfermedad estable   |
|   |   | Puntaje de 4 o 5 sin cambios significativos en la captación de FDG desde el valor inicial en el intermedio o al final del tratamiento | <50% de disminución desde el inicio en la SPD de hasta 6 ganglios medibles dominantes y sitios extraganglionares; no se cumplen los criterios de progresión de la enfermedad |
|   | Lesiones no medidas   | No aplica   | Sin aumento consistente con la progresión  |
| Organomegalia                             |   | Sin aumento consistente con la progresión   |  |



| Respuesta                                 | Sitio  | Respuesta basada en PET/CT   | Respuesta basada en TC  |
|---|--|--|---|
| <b>Enfermedad estable o sin respuesta</b> | Nuevas lesiones  | Ninguno  | Ninguno   |
|   | Médula ósea  | Sin cambios desde la línea de base   | No aplica   |
| <b>Progresión de la enfermedad</b>        | Ganglios/masas ganglionares "diana" individuales   | Enfermedad metabólica progresiva   | La enfermedad progresiva requiere al menos 1 de los siguientes:   |
|   |  | Puntuación 4 o 5 con un aumento en la intensidad de captación desde el inicio y/o  | Progresión de PPD:  |
|   | Lesiones extraganglionares   | Nuevos focos ávidos de FDG compatibles con linfoma en la evaluación intermedia o al final del tratamiento  | Un ganglio/lesión individual debe ser anormal con: LDi >1,5 cm y aumento ≥50% desde el nadir de PPD y un aumento en LDi o SDi desde el nadir 0,5 cm para lesiones ≤2 cm, 1,0 cm para lesiones >2 cm. En el contexto de esplenomegalia, la longitud esplénica debe aumentar en >50% de la extensión de su aumento previo más allá de la línea de base (por ej., un bazo de 15 cm debe aumentar a >16 cm). Si no hay esplenomegalia previa, debe aumentar al menos 2 cm desde el valor inicial. Esplenomegalia nueva o recurrente |
|   | Lesiones no medidas  | Ninguno  | Progresión nueva o clara de lesiones preexistentes no medidas   |
| Nuevas lesiones                           | Nuevos focos ávidos de FDG compatibles con linfoma más que con otra etiología (p. ej., infección, inflamación). Si no está seguro de la etiología de las nuevas lesiones, se puede considerar una biopsia o una exploración de intervalo | Rebote de lesiones previamente resueltas. Un nuevo nodo >1,5 cm en cualquier eje. Un nuevo sitio extraganglionar >1,0 cm en cualquier eje; si <1,0 cm en cualquier eje, su presencia debe ser inequívoca y atribuible a linfoma. Enfermedad evaluable de cualquier tamaño atribuible inequívocamente a linfoma |   |
| Médula ósea                               | Focos ávidos de FDG nuevos o recurrentes   | Participación nueva o recurrente   |   |

5PS: escala de 5 puntos; TC: Tomografía computarizada; FDG: Fluordesoxiglucosa; IHC: inmunohistoquímica; LDi: Diámetro transversal más largo de una lesión; RM: resonancia magnética; PET: Tomografía por emisión de positrones; PPD: Producto cruzado de LDi y diámetro perpendicular; Sdi: Eje más corto perpendicular al LDi. SP: Suma del producto de los diámetros perpendiculares para múltiples lesiones.

Los criterios de respuesta adoptados de manera uniforme son esenciales para la evaluación de las terapias que incorporan regímenes de quimioterapia e inmunquimioterapia convencionales. Recientemente, los agentes inmunomoduladores, como los inhibidores de puntos de control inmunitario, han demostrado una actividad impresionante en una amplia gama de histologías de linfoma. Sin embargo, estos agentes pueden estar asociados con hallazgos clínicos y de imagen durante el tratamiento que sugieran progresión de la enfermedad a pesar de la evidencia de beneficio clínico (por ej., exacerbación del tumor o pseudoprogresión). Considerar este hallazgo como progresión de la enfermedad podría llevar a que los pacientes sean retirados prematuramente de un tratamiento del que realmente se beneficiarían. Este fenómeno se ha descrito bien con la terapia de bloqueo de puntos de control en tumores sólidos y también se ha observado de forma anecdótica en el linfoma.

### **LH Predominio Linfocítico Nodular (LHPLN)**

Para hacer el diagnóstico de esta entidad, es obligatorio la revisión histológica de la biopsia ganglionar por hemopatólogos expertos. El 80% de los pacientes comienza con estadios localizados (I y II). Los síntomas B, enfermedad extranodal y mediastinal son muy infrecuentes. A pesar de su pronóstico favorable, tiene un riesgo de transformación a linfoma no Hodgkin difuso. Se recomienda que los pacientes con LHPLN estadios I y IIA reciban tratamiento exclusivo con radioterapia sobre el campo anatómico involucrado (dosis total de 3.000 cGy). En otros estadios se utilizan los mismos esquemas para LH clásico, con o sin rituximab. El manejo de la recaída localizada contempla rituximab con o sin quimioterapia, radioterapia u observación. El trasplante autólogo no es una modalidad inicial para el manejo de la recaída de esta histopatología y se reserva para casos con mucho volumen tumoral, avanzados o en transformación a linfoma no Hodgkin difuso de linfocitos B grandes (LNHDCG).

### **Bibliografía**

- Allen P, Savas H, Evens A, et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2021; 137(10): 1318-1326.
- Andrade X & Ansell S. Novel Therapies in the Treatment of Hodgkin Lymphoma. *Curr Treat Options in Oncol*. 2021; 22: 42-50.
- Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al. United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27): 3059-3068.
- Cheson B, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the age of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016; 128(21): 2489-2496.
- Ferrari C, Maggioletti N, Masi T, et al. Early evaluation of immunotherapy response in Lymphoma patients by 18F-FDG PET/CT: a literature overview. *J. Pers. Med*. 2021; 11: 217-221.
- Hasenclever D & Diehl V. Una puntuación de pronóstico para la enfermedad de Hodgkin avanzada. Proyecto internacional de factores pronósticos sobre la enfermedad de Hodgkin avanzada. *N Engl J Med*. 1998; 339(21): 1506-14.
- Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies: update 2017. *Immunology*. 2017; 152: 357-371.
- Kuruville J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (Keynote-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021; 22: 512-24.

- Merryman R, Redd R, Nishihori T, et al. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood Advances*. 2021; 5(6): 1648-1659.
- Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018; 132(25): 2639-42.
- Prasad V & Kaestner V. Nivolumab and pembrolizumab: monoclonal antibodies against programmed cell death-1 (PD-1) that are interchangeable. *Semin Oncol* April. 2017; 44(2): 132-135.
- Ramos C, Grover N, Beaven A, et al. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020; 38(32): 3794-3813.
- Russell J, Collins A, Fowler A, et al. Advanced Hodgkin lymphoma in the East of England: a 10-year comparative analysis of outcomes for real-world patients treated with ABVD or escalated-BEACOPP, aged less than 60 years, compared with 5-year extended follow-up from the RATHL trial. *Annals of Hematology*. 2021; 100: 1049-1058.
- Torres M, Insausti C, Prieto M, et al. Primer Consenso Venezolano de Linfomas de Hodgkin. Sociedad Venezolana de Hematología (SVH) (@SVHematologia). 2016.
- Voltin C, Mettler J, van Heek L, et al. Early response to first-line Anti-PD-1 treatment in Hodgkin lymphoma: a PET-Based analysis from the prospective, randomized Phase II NIVAHL trial. *Clin Cancer Res*. 2021; 27: 402-7.
- Voorhees T & Beaven A. Therapeutic updates for relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma. *Cancers*. 2020; 12: 2887-2893.

## CAPÍTULO 9

# LINFOMA NO HODGKIN

TITO RINCÓN-DÍAZ, HILDEBRANDO ROMERO-SANDOVAL

### INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin (LNH) constituye un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides que muestran una gran variedad clínica y diferentes respuestas al tratamiento, que adquieren ventaja proliferativa dada por un desequilibrio entre la apoptosis y la proliferación, dependiente de alteraciones genéticas adquiridas. Resultan de la expansión clonal de linfocitos B, T o NK que se transforman en su vía de diferenciación, cuyo comportamiento clínico depende de cada tipo de linfocito y estadio donde se presente el bloqueo de maduración, de tal forma que el linfocito neoplásico usualmente presenta actividad similar a su par normal. En los adultos tienen una historia natural que va desde linfomas de crecimiento muy lento (indolentes), agresivos hasta las formas más agresivas con un curso clínico fulminante. En los niños se presentan por lo general de forma indiferenciada difusa y de localización preferentemente extranodal (fuera de los ganglios linfáticos).

El linfoma no hodgkin es una patología que se presenta en todas las edades, siendo frecuente tanto en niños como adultos jóvenes, sin embargo, su mayor incidencia es después de los 65 años de edad. La incidencia mundial es del 4,7% y la prevalencia de 19,81 casos por 100.000 habitantes, con una mortalidad del 2,6%. En Latinoamérica la incidencia es del 2,7% y la prevalencia del 17,26 casos por 100.000 habitantes, con una mortalidad del 1,7%. E Venezuela (2020), la prevalencia era de 14,19 casos por 100,000 habitantes con un discreto predominio de hombres sobre mujeres, 5,0 vs. 4,4 respectivamente.

En los últimos años se ha notado un aumento de la incidencia de los LNH asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida. No existen pautas de prevención primaria para la enfermedad, se recomienda una vida sana, libre de tabaquismo y obesidad, así como una alimentación balanceada. Dentro de los factores de riesgo no modificables se encuentra la edad (mayor de 65 años) y el sexo masculino. Algunas infecciones están asociadas con la aparición del LNH, en especial los MALT (tejido linfoide asociado a mucosas), por ej., *Helicobacter Pylori* asociado con el MALT gástrico, *Borrelia Burgdoferi* con el MALT cutáneo, *Chlamydia Psittaci* con el MALT de anexos oculares y *Campylobacter Jejuni* con el MALT de intestino delgado. Se ha descrito la asociación del virus *Epstein Barr* con LNH Burkitt o indiferenciado, en especial en pacientes receptores de trasplante y en la infancia, supradiafrag-

mático (facial). endémico en países africanos y el esporádico en países en vías de desarrollo; infradiagfragmático: retroperitoneal o extranodal (SNC). Es infrecuente en personas sanas; si se toman en cuenta la alta tasa de incidencia de virus *Epstein Barr* en la población en general. El virus de la hepatitis C, se asocia con el LNH de la zona marginal esplénica, el HTLV I-II con el linfoma/leucemia T del caribe y el herpes virus humano 8 (HHV-8) con el linfoma de las cavidades o serosas. La inmunodeficiencia ocasionada por el VIH/sida se asocia a LNH de células B de alto grado de malignidad (altamente agresivos). Se describe una mayor incidencia en pacientes con enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y en receptores de trasplantes. La exposición a agentes pesticidas, radiaciones ionizantes y quimioterapéuticos son otros factores de riesgo (genotóxicos ambientales). Una dieta alta en grasas y carnes rojas, implantes de mamas (LNH de células grandes asociado a implantes mamarios BIA-ALCL) y algunas vacunas, entre ellas BCG, viruela, cólera, fiebre amarilla, influenza, poliomielitis, tétanos y rubéola, han demostrado cierto riesgo.

La clasificación de los LNH ha registrado cambios importantes en la medida que han evolucionado los métodos diagnósticos, inicialmente desde descripciones puramente histológicas o clínicas, pasando por la clasificación REAL propuesta en 1994 por el grupo de estudio de linfomas conformado por los Estados Unidos, Europa y Asia (basada en datos clínicos, morfológicos y inmunofenotípicos), hasta llegar al consenso auspiciado por la OMS, quienes presentaron su primera clasificación en el año 2001, con una clasificación que englobaba todas las neoplasias hematológicas. Inicialmente, se simplificó para otorgarle un sentido práctico e incluyó rasgos clínicos e histológicos propios de la patología, no obstante, en las revisiones posteriores, años 2008 y 2016, se incluyeron criterios morfológicos, histológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos, moleculares y clínicos, que permitieron tipificar patologías propias, con diferentes características clínicas y respuesta al tratamiento. En sí, en la actualidad, el diagnóstico de los LNH, se basa en un estudio multidisciplinario, para poder lograr una correcta clasificación, evaluación pronóstica y decisión terapéutica.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No hay sintomatología patognomónica de linfoma, de manera que todo paciente que consulte por algún síntoma o signo sugestivos de linfoma, debe ser evaluado integralmente. Independientemente de la diversidad de los subtipos histológicos, la mayoría de los LNH se presenta en estadios avanzados con linfadenopatías periféricas susceptibles de practicar una biopsia. Las manifestaciones clínicas de los LNH dependen de varios aspectos.

1. **Localización de la tumoración.** Si son intratorácicas se presenta tos, disnea, dolor torácico, ingurgitación yugular y edema con compresión de vena cava superior (síndrome de Hunter). Intraabdominales: llenura postprandial, dolor y aumento del volumen abdominal  
Cutáneo: máculas, nódulos o tumoraciones.
2. **Síntomas asociados a neoplasia maligna:** prurito y síntomas B: pérdida de peso, fiebre, astenia, anemia y diaforesis.
3. **Síntomas y signos propios de infiltración de órganos extralinfáticos.** Oscilan desde los de crecimiento lento (indolentes), hasta los altamente agresivos con gran sintomatología.

El 43,4% de los pacientes se presenta con adenomegalias periféricas que suelen ser asimétricas (local y regional), de consistencia elástica e indolora, 12,5% con sintomatología asociada al linfoma y 11,1% con dolor abdominal. El resto de las presentaciones son heterogéneas como lesiones en la piel, óseas y hallazgos en estudios imagenológicos de rutina (incidentalomas). De acuerdo al curso clínico, que por lo general depende del subtipo de linfoma, se clasifican en LNH indolentes, agresivos y altamente agresivos.

## Linfomas indolentes

Se caracterizan por ser de crecimiento lento, en ocasiones son un hallazgo incidental y dada la pobre sintomatología asociada, es frecuente que el diagnóstico se realice en estadios avanzados. Dentro de los subtipos de LNH que presentan este comportamiento, están el linfoma folicular, el linfocítico de células pequeñas (equivalente celular de la leucemia linfocítica crónica), los linfomas MALT, los linfomas de la zona marginal, linfoma linfoplasmocítico y los linfomas cutáneos. El linfoma folicular, representa el 20% de los LNH, frecuente en personas mayores de 60 años, con linfadenopatías y por lo general asintomáticos, en estadios localizados (índice de bajo riesgo), que en ocasiones solo amerita una conducta expectante sin tratamiento, observarlos y esperar (*watch and wait*). El linfoma linfocítico de células pequeñas, es básicamente una enfermedad ganglionar y citológicamente equivalente a la LLC, del cual se piensa, que es una variante de presentación clínica. El índice pronóstico es fundamental para la elección del tratamiento: conducta expectante (*watch and wait*) o inmunoterapia. Los LNH de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) son por definición patologías extra ganglionares, la presentación más frecuente es gástrica, sin embargo, pueden localizarse en el pulmón, glándulas salivales, tiroides, piel, tejido periorbitario e intestino; estos linfomas pueden estar asociados a gérmenes causales como bacterias y virus, por lo que en estadios localizados basta el tratamiento del microorganismo, para lograr en un alto porcentaje la remisión del linfoma; en casos avanzados o no respondedores, se indica la inmunoterapia. Antecedentes de enfermedades autoinmunes como LES, artritis reumatoide o síndrome de Sjögren, suele estar asociados a los linfomas MALT (**TABLA 31**). Los linfomas de la zona marginal son infrecuentes y representan el 1% de los linfomas; el subtipo resaltante es el esplénico que se caracteriza por

**TABLA 31.** LNH MALT.

| Tipo de linfoma                 | Agente causal                        |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| MALT Gástrico                   | <i>Helicobacter pylori/Heilmanni</i> |
| MALT Anexos oculares            | <i>C. psittaci/ VHC</i>              |
| AMLT Piel                       | <i>Borrelia burgdorferi</i>          |
| MALT Intestino delgado          | <i>Campylobacter jejuni</i>          |
| MALT Pulmonar                   | <i>Achromobacter xylosoxidans</i>    |
| MALT Glándulas salivales/pulmón | Síndrome de Sjögren                  |
| MALT Tiroides                   | Tiroiditis de Hashimoto              |
| MALT Pulmonar                   | Neumonitis intersticial linfoide     |

compromiso esplénico, medular y ausencia de linfadenopatías. Los linfomas linfoplasmocíticos (antigua Macroglobulinemia de Waldenström) son infrecuentes, suelen estar asociados a una paraproteína monoclonal, que en ocasiones se expresan como crioglobulinemias, con infiltración de la médula ósea y pocas linfadenopatías. Los linfomas cutáneos pueden ser de células B o T; en especial la micosis fungoide, que es un linfoma cutáneo de células T con una fase inicial indolente (años de evolución) y, una fase avanzada o síndrome de Sézary (forma circulante o leucemizada) altamente agresivo. El principal objetivo de la terapia en los LNH indolentes es el control no curativo, en vista al crecimiento indolente de las células, que los hacen menos sensibles a la quimioterapia convencional y a la presentación en edades tardías con sobrevidas largas, de manera que, el tratamiento intensivo puede tener más complicaciones que la misma historia natural de la enfermedad.

### Linfomas agresivos

El comportamiento clínico es más agresivo, lo cual lo hace más susceptible a la quimioterapia, ya que ella actúa preferentemente durante la división celular, en este sentido, el porcentaje de curación es superior a los LNH indolentes. El subtipo más frecuente es el linfoma difuso de células grandes B (DLBCL por sus siglas en inglés), con una gran variedad de expresión clínica, principalmente nodal; pero puede presentarse como primario de órgano no linfoide (extranodal) o ambas: infiltrado del anillo de Waldeyer, tracto gastrointestinal, primario óseo, intravascular, de las cavidades o serosas y primario del mediastino, que debe diferenciarse del linfoma de Hodgkin clásico, esclerosis nodular. El perfil de expresión génica ha delineado dos subtipos moleculares distintos de linfoma difuso de células grandes B, el subtipo de células B del centro germinal (GCB por sus siglas en inglés) y el subtipo de células B activadas (ABC por sus siglas en inglés). Se cree que estos subtipos surgen de diferentes etapas de diferenciación linfoide (célula de origen), que dependen de mecanismos oncogénicos separados, y que el subtipo ABC tiene un resultado inferior (supervivencia libre de progresión a 3 años, aproximadamente 40 a 50% vs. 75% con el subtipo GCB). El subtipo ABC de DLBCL se caracteriza por la señalización crónica del receptor de células B y la activación del factor nuclear  $\kappa$ B, mientras que el subtipo GCB expresa genes comúnmente detectados en las células B del centro germinal, incluidas *BCL6* y *EZH2*. Esta distinción fenotípica es relevante porque los agentes dirigidos pueden ser preferentemente activos en un subtipo en especial.

Además de la heterogeneidad molecular de DLBCL descrita anteriormente, FISH puede detectar reordenamientos genéticos recurrentes de importancia clínica. Un reordenamiento de *MYC* se observa en el 12% de los casos, mientras que un reordenamiento de *MYC* concurrente con un reordenamiento en *BCL2*, *BCL6* o ambos ocurre en 4% a 8% de los casos con características morfológicas de DLBCL, la mayoría de las cuales son del subtipo GCB donde los reordenamientos de *BCL2* ocurren de forma exclusiva. Estos casos ahora se clasifican como “linfoma de células B de alto grado con *MYC* y *BCL2* o *BCL6* reordenamientos”, comúnmente conocido como linfoma de doble o triple golpe, asociados con mal pronóstico posterior al tratamiento con R-CHOP. Los ensayos retrospectivos sugieren que esquemas de tratamiento con R-CHOP puede ser insuficiente en tales casos, lo cual incentivó el uso de terapias más intensivas (intensidad de la dosis), como DA-EPOCH-R (etopósido, prednisona, vincristina,



ciclofosfamida y doxorubicina) con dosis ajustadas de rituximab y con mejores resultados en este subtipo, en especial.

El linfoma de células del manto (LCM) es un subtipo infrecuente de linfoma no Hodgkin usualmente tratado con quimioinmunoterapia combinada en el momento del diagnóstico debido a su mal pronóstico. Se han descrito presentaciones más indolentes que incluyen pacientes que pueden diferir la terapia inicial sin un impacto adverso sobre la supervivencia. La clasificación actual de la OMS (2016) describe dos subtipos principales, el LCM clásico y leucémico nodal, cada uno con características moleculares únicas y presentaciones clínicas. Si bien, no existe un estándar de cuidado para el LCM, los regímenes de quimioinmunoterapia agresiva que contienen rituximab, bortezomib o ibrutinib y citarabina seguidos de la consolidación con autotrasplante de células madre y mantenimiento con rituximab es el enfoque más utilizado en los jóvenes y los pacientes de mayor edad y sin comorbilidades. A pesar de una mayor duración de la respuesta con las terapias actualmente disponibles, los pacientes inevitablemente recaerán por lo que en la actualidad es el único LNH que no tiene cura. Los linfomas T y los NK con diferentes formas de presentación clínica, se acompañan de frecuentes expresión extraganglionar y pobres respuestas al tratamiento.

### **Linfomas altamente agresivos**

En este grupo se describen los linfomas altamente agresivos y altamente quimiosensibles, con un comportamiento clínico fulminante, por lo cual se impone un rápido diagnóstico y tratamiento. Como linfoma agresivo, a pesar de la alta tasa de mortalidad, la intención terapéutica es curativa. Dos son muy resaltantes por sus características, el LNH linfoblástico, que por lo general se presenta con masa mediastinal voluminosa (*bulky*) con expresión leucémica y el LNH de Burkitt, que en nuestro medio se presenta como variante no africana (esporádico), frecuente en niños, infradiaphragmático retroperitoneal y extranodal (SNC), muy agresivo (síndrome de lisis tumoral espontáneo, obstrucción intestinal) pero quimiosensible.

### **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico del LNH es histológico, por lo cual una biopsia para el diagnóstico y evaluación del inmunofenotipo e inmunohistoquímica es imprescindible para diagnosticarlo y clasificarlo. Se prefiere la toma de biopsia excisional; la biopsia con aguja gruesa (*tru-cut*), está indicada en aquellos casos con alto riesgo o contraindicación para la toma de biopsia convencional y la citología con aguja fina (PAAF) no es adecuada y no se indica. Es importante, seleccionar el sitio de la biopsia, sobre todo cuando se sospecha un linfoma que se está transformado (grado de severidad).

El inmunofenotipo se puede obtener por citometría de flujo de la biopsia o por inmunohistoquímica, esta última es preferible; diferentes paneles de anticuerpos son realizados para la correcta identificación del subtipo de linfoma. Es importante resaltar, que los dos análisis, tanto la biopsia (histología) como el inmunofenotipo son esenciales para el correcto diagnóstico. Adicionalmente, se pueden realizar estudios genéticos y moleculares con miras a determinar alteraciones propias de cada uno de los subtipos histológicos, lo que implica: subtipo del linfoma, factor pronóstico, comportamiento clínico y tratamiento. En este subgrupo de pruebas

tenemos citogenética, FISH, PCR, un ejemplo relevante es el linfoma difuso de células grandes B con doble o triple mutación (doble o triple Hit) o la presencia de ADN (genoma) del virus de *Epstein Barr*. Las nuevas clasificaciones, consideran estos datos para una correcta tipificación (TABLAS 32 y 33).

**TABLA 32.** Características inmunohistoquímicas y genéticas de las neoplasias comunes de las células B maduras.

| NEOPLASIA | Características inmunohistoquímicas |     |     |      |       |       |      |      |           |  | Genes Ig |              |     |                              |
|-----------|-------------------------------------|-----|-----|------|-------|-------|------|------|-----------|--|----------|--------------|-----|------------------------------|
|           | Sig                                 | Cig | CD5 | Cd10 | Bcl-6 | Bcl-2 | CD23 | CD43 | Ciclín D1 | Anormalidad genética   | R        | M            | O   | Perfil de expresión genética |
| B-SLL/CLL | +                                   | -/+ | +   | -    | -     | +     | +    | +    | -         | Trisomía 12 del 13q  | +        | +60%<br>-40% | -   | Linfocito B de memoria       |
| LPL       | +                                   | +   | -   | -    | -     | +     | -    | +/-  | -         | t(9;14) PAX5-5 del 6 (q23)   | +        | +            | -   | No conocido                  |
| HCL       | +                                   | -   | -   | -    | -     | +     | -    | +    | +/-       | No conocida  | +        | +            | -   | Linfocito B de memoria       |
| MIELOMA   | -                                   | +   | -   | -/+  | -     | +     | -    | -/+  | -/+       | T(1;14) Bcl-1 t(4;14) FGFR3 t(14;16) c-maf t(16;14) Ciclín D3 del 7q | +        | +            | -   | Células plasmáticas          |
| SMZL      | +                                   | -/+ | -   | -    | -     | +     | -    | -    | -         | del 7q   | +        | +60%<br>-40% | +/- | No conocido                  |
| MALT      | +                                   | +/- | -   | -    | -     | +     | -/+  | -/+  | -         | Trisomía 3 t(11;18)  | +        | +            | +   | No conocido                  |
| FL        | +                                   | -   | -   | +/-  | +     | +/-   | -/+  | -/+  | -         | t(14;18) Bcl-2   | +        | +            | +   | Parecido al GC               |
| LCM       | +                                   | -   | +   | -    | -/+   | +     | -    | +    | +         | t(11;14) Bcl-1   | +        | -/+          | -   | Células B                    |
| DLBCL     | +/-                                 | -/+ | -   | -/+  | +/-   | +/-   | NA   | -/+  | -         | 3q Bcl-6 t(14;18) Bcl-2 t(8;14) c-myc                                | +        | +            | +/- | Parecido al GC (40%)         |
| MLBCL     | -/+                                 | -   | -   | -/+  | +/-   | +/-   | -/+  | -    | -         | Amp 9p Amp 2p  | +        | +            | -   | Parecido al Hodgkin          |
| BL        | +                                   | -   | -   | +    | +     | -     | -    | -    | -         | t(8;14) c-myc  | +        | +            | -   | Parecido al GC               |

LPL: Leucemia prolinfocítica. HCL: Tricoleucemia. SMZL: Linfoma de células marginales del bazo. MALT: Linfoma asociado a mucosas. FL: Linfoma folicular. LCM: Linfoma de células del manto. DLBCL: Linfoma difuso de células grandes B. MLBCL: Linfoma difuso de células grandes, primario de mediastino. BL: Linfoma de Burkitt.

**TABLA 33.** Clasificación OMS 2016 de neoplasias de linfocitos maduros, histiocitos y células dendríticas.

|   |   |
|---|---|
| <b>Neoplasias de células B maduras</b>                                  | Desorden linfoproliferativo crónico de células NK                                     |
| Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas    | Leucemia de células NK agresivas  |
| Linfocitosis monoclonal de células B                                    | Linfoma de células T con VEB+ sistémico de los niños                                  |
| Leucemia Pro linfocítica de células B                                   | Desorden linfoproliferativo parecido a hydroa vacciniforme                            |
| Linfoma de la zona marginal esplénica                                   | Leucemia/linfoma de células T del adulto  |
| Leucemia de células peludas   | Linfoma T/NK extra nodal tipo nasal   |
| Linfoma esplénico de células B/leucemia, no clasificado                 | Linfoma de células T asociado a enteropatía   |
| Linfoma difuso de células pequeñas B de la pulpa roja esplénica         | Linfoma monomórfico de células T con epiteliotropismo intestinal                      |
| Leucemia de células peludas-variante                                    | Desorden linfoproliferativo de células T indolente del tracto gastrointestinal        |
| Linfoma linfoplasmocítico   | Linfoma hepatoesplénico de células T  |
| Macroglobulinemia de Waldenström  | Linfoma de células T parecido a paniculitis sub cutánea                               |
| Gammapatía monoclonal de significado incierto IgM                       | Micosis fungoide  |
| Enfermedad de cadena pesada $\mu$                                       | Síndrome de Sézary  |
| Enfermedad de cadena pesada $\gamma$                                    | Desorden linfoproliferativo de células T primariamente cutáneo CD 30+                 |
| Enfermedad de cadena pesada $\alpha$                                    | Papulosis linfomatoide  |
| Gammapatía monoclonal de significado incierto IgG/IgA                   | Linfoma de células grandes anaplásico primario cutáneo                                |
| Mieloma de células plasmáticas  | Linfoma de células T $\delta$ primario cutáneo  |
| Plasmocitoma solitario de hueso   | Linfoma de células T citotóxica CD8+ agresivo con epidermotropismo primario cutáneo   |
| Plasmocitoma extra óseo   | Linfoma de células T CD8+ acral primario cutáneo                                      |
| Enfermedad de depósito de inmunoglobulina monoclonal                    | Desorden linfoproliferativo de células T pequeñas/medianas CD4+ primariamente cutáneo |
| Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa extra nodal (Linfoma MALT) | Linfoma de células T periférica, NOS  |
| Linfoma de la zona marginal nodal                                       | Linfoma de células T angioinmunoblástico  |
| Linfoma de la zona marginal nodal pediátrico                            | Linfoma de células T folicular  |
| Linfoma folicular   | Linfoma nodal de células T periférica con fenotipo TFH                                |
| Neoplasia folicular <i>in situ</i>                                      | Linfoma anaplásico de células grandes ALK+  |
| Linfoma folicular tipo duodenal   | Linfoma anaplásico de células grandes ALK-  |
| Linfoma folicular pediátrico  | Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implante de mama                     |
| Linfoma de células grandes B con re arreglo IRF4                        | <b>Linfoma de Hodgkin</b>   |
| Linfoma centro foliculo cutáneo primario                                | Linfoma de Hoddkin nodular de predominio linfocítico                                  |

|  |   |
|--|---|
| Linfoma de células del Manto   | Linfoma de Hodgkin clásico                                |
| Neoplasia de células del Manto <i>in situ</i>  | Linfoma de Hodgkin clásico nodular esclerosante           |
| Linfoma difuso de células grandes B (DLBCL), NOS   | Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos             |
| Células B del centro germinal.   | Linfoma de Hodgkin clásico celularidad mixta              |
| Células B activadas  | Linfoma de Hodgkin clásico depleción linfocitaria         |
| Linfoma de células grandes B rico en células T/histiocitos   | <b>Desorden linfoproliferativo post trasplante (PTLD)</b> |
| Linfoma difuso de células grandes B primario del SNC   | Hiperplasia plasmocítica PTLT                             |
| Linfoma difuso de células grandes B primario cutáneo de las piernas  | Mononucleosis infecciosa PTLT                             |
| Linfoma difuso de células grandes B, VEB+, NOS   | Hiperplasia folicular florida PTLT                        |
| Úlcera muco-cutánea VEB+   | PTLT polimórfica  |
| Linfoma difuso de células grandes B asociado con inflamación crónica.  | PTLT monomórfica (células B T/NK)                         |
| Granulomatosis linfomatoide  | Linfoma de Hodgkin clásico PTLT                           |
| Linfoma difuso de células grandes primario de mediastino (tímico)  | <b>Neoplasia de histiocitos y células dendríticas</b>     |
| Linfoma de células grandes B intravascular   | Sarcoma histiocítico                                      |
| Linfoma de células grandes B ALK+  | Histiocitosis de células de Langerhans                    |
| Linfoma Plasmoblastico   | Sarcoma de células de Langerhans                          |
| Linfoma de efusión primario  | Tumor indeterminado de células dendríticas                |
| Linfoma difuso de células grandes B HHV8+, NOS   | Sarcoma de células dendríticas interdígital               |
| Linfoma de Burkitt   | Sarcoma folicular de células dendríticas                  |
| Linfoma parecido a Burkitt con 11q aberrante   | Tumor de células reticulares fibroblástica                |
| Linfoma de células B de alto grado con MYC, BCL-2 y/o BCL-6 rearrreglados  | Xantogranuloma diseminado juvenil                         |
| Linfoma de células B de alto grado NOS   | Enfermedad Erdheim-Chester                                |
| Linfoma de células B no clasificado con hallazgo intermedio entre difuso de células grandes B y linfoma de Hodgkin |   |
| <b>Neoplasia de células T y Nk maduras</b>   |   |
| Leucemia pro linfocítica de células T  |   |
| Leucemia de células T grandes granulares   |   |

Una vez realizado el diagnóstico es importante determinar la carga tumoral, relacionada al estadio, para tal fin se recurre a una combinación de métodos de estudios e imágenes, de las cuales podemos citar:

**Radiografía convencional.** Se hace básicamente la tele de tórax (PA, LL), que nos permita evaluar la presencia de masa mediastinal, derrames, entre otros datos y radiografías óseas en sospecha de linfoma óseo.

**Tomografía computarizada.** Se hace con doble contraste, es el método más frecuente y fácil para el estadiaje; tiene la limitante, que puede subestimar la infiltración ósea y el estadio en los cuales las tumoraciones sean de pequeño tamaño. Se indica toracoabdominopélvico y en casos seleccionados cervical, en las histologías en que no se recomienda PET/TC, o en pacientes sin intención curativa.

**Resonancia magnética nuclear con técnica de difusión.** Incrementa la determinación de enfermedad ósea (columna vertebral) y ayuda a evaluar posible infiltración meníngea.

**Tomografía por emisión de positrones con FDG (18F-fluoro-deoxiglucosa).** Tiene la ventaja, que adicional al estadiaje, nos permite evaluar el grado de actividad metabólica, por lo cual puede ser útil para decidir toma de biopsia, sobre todo en recaídos o en progresión (reestadiamiento) y para seguimiento del tratamiento más no del post tratamiento, en especial los que se prevea tratamiento con intención curativa, excepto: LNH linfocítico bien diferenciado, linfoplasmocítico, micosis fungoide y los de la zona marginal (indolentes), a no ser que se sospeche transformación. La gammagrafía convencional, útil en otros tiempos, ha perdido importancia en la actualidad con el advenimiento del PET y CT-PET.

**Estudio de líquidos corporales.** Se hace, bien sea cefalorraquídeo o del alguna cavidad, pueden ser evaluados desde el punto de vista citológico, tanto por citología con microscopio de luz, como inmunohistoquímica del preparado celular o determinación del inmunofenotipo por citometría de flujo.

**Biopsia líquida.** Recientemente, se ha probado la monitorización molecular de la enfermedad que analiza la dinámica del ADN tumoral circulante (ctADN), particularmente en el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), en el que los resultados demuestran que la cinética del ctADN durante el tratamiento puede predecir el resultado clínico. Asimismo, la monitorización de ctADN en remisión puede detectar una recaída antes del inicio de la enfermedad radiológicamente detectable. Los estudios también han demostrado que el genotipado de ctADN a través de la aplicación de una tecnología llamada perfil personalizado de cáncer mediante secuenciación profunda tiene la capacidad de identificar factores biológicos tumorales que sustentan la heterogeneidad genética de los tumores. Este estudio es útil porque establece que, en pacientes con LNH, ctADN puede usarse como una fuente de ADN tumoral para perfilar mutaciones y caracterizar la biología de la enfermedad.

**Otros:**

- Historia clínica y exploración física completa.
- Valoración de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).
- Hemograma completo, perfil de coagulación bioquímica general, función renal y hepática, proteinograma, LDH,  $\beta_2$  microglobulina, serología (VHB, VHC, VIH).
- Aspirado y biopsia de médula ósea (MO) con citometría de flujo.

- Valoración por cardiología. Ecocardiograma o ventriculografía isotópica (función cardíaca) en pacientes que vayan a recibir antraciclinas.
- Valoración por nefrología, oftalmología, gastroenterología y nutrición
- Estadificación según escala.
- Índices pronósticos.
- Test de embarazo en mujeres en edad fértil y preservación de fertilidad.
- Ver pruebas especiales en cada tipo histológico En pacientes ancianos se recomienda la aplicación de escalas geriátricas para valorar de forma objetiva su comorbilidad.

## FACTORES PRONÓSTICOS

Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides con distinto comportamiento clínico (subtipo de linfoma), distintos grado de respuesta al tratamiento (de acuerdo a la carga tumoral) y diferentes marcadores de riesgo independientes (edad, sexo, etnicidad, anemia, hipoalbuminemia,  $\beta_2$  microglobulina, inmunofenotipo, alteraciones genéticas y estadio). Desde 1993 el grupo de trabajo de linfomas planteó la primera tabla de evaluación pronóstica conocida como índice pronóstico internacional (IPI) para los linfomas agresivos y altamente agresivos (Lugano, 2005), más adelante se propuso el FLIPI para los linfomas indolentes (foliular). Actualmente disponemos de una variedad escalas de evaluación pronóstica adecuadas a diferentes tipos de linfomas (**TABLA 34**). Con estas escalas podemos tener una aproximación pronóstica referente a la respuesta al tratamiento y sobrevida, por lo cual es una herramienta muy útil para orientar la decisión terapéutica.

**TABLA 34.** Escalas de evaluación pronósticas en LNH.

| Tipo de linfoma                       | Escala  |
|---------------------------------------|---|
| Linfoma difuso de células grandes B   | IPI<br>IPI ajustado a la edad<br>NCCN IPI                   |
| Linfoma folicular                     | FLIPI   |
| Linfoma de células del manto          | MIPI<br>MIPI-c  |
| MALT gástrico                         | MALT-IPI  |
| Linfoma esplénico de la zona marginal | Índice intergrupo italiano<br>SMLZSG: HPLL/ABC<br>HPLLs/ABC |
| Linfoma de Burkitt                    | Score determinado por edad, raza y estadio (2013)           |
| Linfomas T                            | PIT   |
| Linfoma T/NK                          | PINK  |
| Linfomas cutáneos                     | TNMB  |
| LLC/LLCP                              | RAI<br>BINNET<br>LLC-IPI                                    |

## TRATAMIENTO

En el grupo de los linfomas indolentes, lo más importante es evaluar la necesidad de inicio del tratamiento, toda vez que la alternativa de observar aplica en ocasiones (*watch and wait*). En el caso de algunos linfomas MALT el tratamiento puede basarse en eliminar el germen causal.

Los linfomas, de manera general, tienen múltiples estrategias de tratamiento, que son individualizadas en cada tipo de linfoma tomando en cuenta el índice de riesgo, estadios, comorbilidades, meta terapéutica, líneas previas de tratamiento y refractariedad, entre otros. Dentro de estas estrategias están:

**Cirugía.** En LNH en estadios localizados IA, por lo general no necesitan otra acción terapéutica. En el caso del linfoma anaplásico relacionado a prótesis de mama y en algunos casos de linfoma esplénico vellosa, el tratamiento quirúrgico es suficiente.

**Radioterapia.** Útil en urgencias oncológicas (síndrome de compresión o masas *bulky*) que se necesita realizar una citorreducción rápida. También indicada en estadios localizados o, como consolidación del tratamiento.

**Quimioterapia.** Se dispone de múltiples esquemas de quimioterapia, que en la actualidad, se combinan con inmunoterapia o medicamentos de acción dirigida o inmunomoduladores (inmunoquimioterapia). El esquema más ampliamente usado y conocido en primera línea es el R-CHOP, que contempla tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.

**Terapia celular e inmunoterapia.** Se dispone de trasplante de progenitores hematopoyéticos tanto autólogo como alogénico y recientemente con células CAR-T (células T) que son transformadas para que expresen en su superficie un receptor quimérico con especificidad para un determinante antigénico predeterminado, tanto autólogas como alogénicas. Este modalidad de terapia denominada (inmunoterapia) es un tratamiento que utiliza el propio sistema inmunitario del paciente para combatir el LNH. La inmunoterapia puede reforzar o cambiar el funcionamiento del sistema inmune para que pueda localizar y atacar las células neoplásicas. Existen disponibles 2 células CAR-T aprobadas por la FDA para el tratamiento de adultos y niños con LNH-B (LNH Burkitt y LLA L3). El primer agente aprobado fue axicabtagene (Ciloleucel<sup>®</sup>) y el segundo fue Tisagenlecleucel<sup>®</sup>, ambos agentes son células CAR-T autólogas que se dirigen a CD19 en la superficie de las células B.

**Inhibidores de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).** Para el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL por sus siglas en inglés) existen 2 clases de agentes dirigidos para su tratamiento: inhibidores de ALK de molécula pequeña (Crizotinib<sup>®</sup>, Ceritinib<sup>®</sup>), y un Anticuerpo monoclonal anti- CD30 (brentuximab Vedotin<sup>®</sup>), contra un antígeno de superficie (CD30) presente en las células ALCL.

**Inhibidores de puestos de control inmunitarios.** Una función importante del sistema inmunitario es su capacidad de distinguir entre las células normales en el cuerpo y aquellas que identifica como “extrañas”. Esto permite que el sistema inmunitario ataque a las células extrañas obviando a las células normales. Para ello, utiliza “puestos de control”. Los puestos de control inmunitarios son moléculas en ciertas células inmunitarias que necesitan ser activadas (o inac-



tivadas) para iniciar una respuesta inmune. La PD-1 es una proteína de los puestos de control inmunitarios que se encuentra en las células inmunes llamadas células T. Normalmente actúa como un tipo de “interruptor” que ayuda a evitar que las células T ataquen a otras células en el organismo cuando se une a la PD-L1, una proteína en algunas células normales (y neoplásicas). Cuando la PD-1 se une a la PD-L1, básicamente le indica a la célula T que no intervenga con la otra célula. Algunas células neoplásicas tienen grandes cantidades de PD-L1, lo que les ayuda a evitar el ataque inmune. Los anticuerpos monoclonales que tienen como blanco a la PD-1 o la PD-L1 pueden bloquear esta unión y aumentar la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas. Estos medicamentos han mostrado resultados alentadores en el tratamiento de ciertos tipos de LNH en recaída/refractarios, entre ellos tenemos:

- **Inhibidores de la PD-1.** Pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>), nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) cemiplimab (Libtayo<sup>®</sup>).
- **Inhibidores de la PD-L1.** Atezolizumab (Tecentriq<sup>®</sup>), avelumab (Bavencio<sup>®</sup>) y durvalumab (Imfinzi<sup>®</sup>).

**Terapia dirigida.** El selinexor (Xpovio<sup>®</sup>) es un inhibidor de la exportación nuclear. Inhibe la exportación de ciertas proteínas supresoras de tumores y reguladores del crecimiento de tumores al bloquear la exportación 1 (XPO1). Esto conduce a un aumento en la supresión del tumor, lo que conduce a la muerte de las células neoplásicas. Está indicado en pacientes con LNH difuso de células grandes B en recaída o refractario. Los inhibidores de la cinasa son otro tipo de terapia dirigida usada para tratar el NHL. El acalabrutinib (Calquence<sup>®</sup>) se dirige a la vía de la tirosina cinasa de Bruton. Está aprobado para tratar el linfoma de células del manto que hayan recibido al menos un tratamiento diferente y para el linfoma linfocítico pequeño. El copanlisib (Aliquopa<sup>®</sup>) actúa de manera selectiva sobre la ruta de fosfoinositol 3 cinasa (Phosphoinositide 3-Kinase, PI3K). Indicado para tratar el linfoma folicular recidivante que haya recibido al menos 2 terapias previas. El duvelisib (Copiktra<sup>®</sup>) también actúa de manera selectiva sobre la ruta PI3K. Indicado para tratar el linfoma linfocítico pequeño refractario al menos a 2 terapias previas. También está indicado para tratar la leucemia linfocítica crónica. El ibrutinib (Imbruvica<sup>®</sup>) actúa de manera selectiva sobre la ruta de la tirosina cinasa de Bruton. Este fármaco está aprobado para tratar varios LNH de células B, a saber: el linfoma de células del manto, el linfoma de la zona marginal, el linfoma linfocítico pequeño, LLC y el linfoma linfoplasmocítico.

**Anticuerpos monoclonales.** Para el LNH, los anticuerpos monoclonales constituyen la principal forma de terapia dirigida usada en el plan de tratamiento. Un anticuerpo monoclonal reconoce una proteína específica y se une a esta, pero no afecta las células que no tienen esa proteína. El anticuerpo monoclonal llamado rituximab está indicado en el tratamiento de varios subtipos de LNH de células B. El rituximab actúa atacando una molécula llamada CD20 que se encuentra en la superficie de todas las células B y los LNH de células B. Cuando el anticuerpo se une a esta molécula, el sistema inmunológico del paciente se activa para destruir algunas células del linfoma o para hacer que las células del linfoma sean más susceptibles a la destrucción por la quimioterapia. Si bien el anticuerpo puede funcionar bien por sí solo, los ensayos demuestran que funciona mejor cuando se lo combina con quimioterapia para los subtipos de

LNH de células B. El rituximab también se indica posterior de una remisión en los linfomas indolentes para aumentar la duración de la remisión. Existen otros 2 anticuerpos monoclonales contra la CD20 que están aprobados para su uso en linfomas: el obinutuzumab (Gazyva<sup>®</sup>) y el ofatumumab (Arzerra<sup>®</sup>).

**Brentuximab (Vedotina<sup>®</sup>).** Es otro anticuerpo monoclonal, denominado conjugado de fármacos con anticuerpos. Los conjugados de fármacos con anticuerpos se unen a los objetivos en las células neoplásicas y, luego, liberan una pequeña cantidad de quimioterapia u otras toxinas directamente en el tumor. La brentuximab se aprobó en 2011 para el tratamiento del linfoma anaplásico sistémico de células grandes en pacientes que no se beneficiaron de, al menos, un tipo de quimioterapia. El medicamento también se aprobó para personas con linfoma de Hodgkin que no se beneficiaron con el trasplante de células madre o que no pudieron someterse a un trasplante de estas células. En la actualidad, se están investigando otros anticuerpos monoclonales más nuevos para el linfoma.

**Fármacos en fase de estudio. Ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (Zevalin<sup>®</sup>).** Está indicado como tratamiento de consolidación posterior de la inducción de la remisión en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente y para los enfermos con linfoma folicular en recaída/resistente al tratamiento. Actualmente se está estudiando la eficacia de este fármaco en pacientes con linfoma de baja malignidad, así como para formas más agresivas de linfoma no Hodgkin en combinación con otros regímenes de medicamentos o administrado después de ellos, y como parte de programas de tratamiento con altas dosis de fármacos en conjunto con un autotrasplante de células madre.

**Blinatumomab (Blincyto<sup>®</sup>).** Es un anticuerpo biespecífico que se dirige a CD19 y a CD3, está en fase de estudio para el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes y linfomas indolentes en pacientes con múltiples tratamientos previos.

**Mogalizumab (Poteligeo<sup>®</sup>).** Es un anticuerpo monoclonal que se dirige al receptor de quimiocina CCR4. Está en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T y leucemia/linfoma de células T en adultos. Idelalisib (Zydelig<sup>®</sup>). Es un inhibidor de PI3K que está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma no Hodgkin indolentes resistentes a esquemas previos.

**Antifolato pralatrexato (Foloytn<sup>®</sup>).** Aprobado para varios subtipos de LNH de células T. Se está estudiando como monofármaco y en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos para el tratamiento de varios linfomas no Hodgkin de células B y células T en casos de recaída y resistencia al mismo. El pralatrexato es un medicamento antifolato que interrumpe los procesos celulares necesarios para la replicación celular.

**Inhibidores de mTOR.** Estos fármacos demoran o inhiben la progresión del linfoma de células del manto al disminuir la expresión celular de la ciclina D1 y otras proteínas importantes responsables de la proliferación de las células neoplásicas. El bloqueo de la actividad de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés) en el linfoma de células del manto tiene efectos antiproliferativos y, a veces, causa la muerte celular. Se ha demostrado que dichos medicamentos, administrados solos o en combinación con otras terapias, presen-

tan actividad clínica para el linfoma de células del manto. Entre ellos se tiene el temsirolimus (Torisel<sup>®</sup>) y el everolimus (Afinitor<sup>®</sup>).

**Inhibidores del ciclo celular.** Interfieren en el proceso de división celular que permite el crecimiento de los tumores, entre ellos se tiene el palbociclib (Ibrance<sup>®</sup>), abemaciclib (Verzenio<sup>®</sup>) y el flavopiridol - Alvocidib<sup>®</sup>) En sí, son inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas D 4/6 (CDK 4/6, en inglés) que disminuyen la proliferación de las células tumorales y hace que las células del linfoma de células del manto que son resistentes a ibrutinib sean sensibles a los inhibidores de PI3K. Se está estudiando en ensayos clínicos como monofármaco y en combinación con otros medicamentos, tales como el bortezomib y el ibrutinib, fludarabina para pacientes con linfoma de células del manto en casos de recaída y resistencia al tratamiento. El vorinostat (Zolinza<sup>®</sup>) es un inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), una clase de medicamento que se dirige a los cambios epigenéticos en el ADN y producen una reacción química en las células tumorales que les impide dividirse. Este medicamento ha dado resultados prometedores en pacientes con diagnóstico reciente de linfoma de células del manto, en especial cuando se usa en combinación con otros fármacos, tales como el rituximab y la cladribina. También indicado en pacientes con LNH cutáneos (micosis fungoide).

**Trasplante de células madre.** El autotrasplante de células madre, luego de una quimioterapia con altas dosis, puede ser una opción para algunos pacientes con linfoma que han presentado una recaída de la enfermedad después de la quimioterapia con R-CHOP u otras terapias. Un autotrasplante de células madre es un tratamiento que utiliza las propias células madre del paciente para retrasar la progresión de ciertos tipos de neoplasias hematológicas. En el caso de pacientes que sufren una recaída, este tipo de trasplante hace posible la administración de quimioterapia intensiva y asimismo la recuperación del funcionamiento de la médula ósea mediante la infusión de células madre. Si un autotrasplante no es una opción debido a la edad avanzada, comorbilidades o a complicaciones médicas del paciente, pueden explorarse otras opciones de tratamiento basado en ensayos clínicos. Un alotrasplante de células madre es un tratamiento que utiliza las células madre de un donante para restaurar la médula ósea y las células sanguíneas del paciente. Sin embargo, el alotrasplante no se utiliza con tanta frecuencia como el autotrasplante de células madre porque el acondicionamiento en el el alotrasplante es más tóxico, por ende es considerado como una última opción terapéutica.

**Trasplante de células madre de intensidad reducida (alotrasplante no mieloablativo).**

Puede ser una opción para los pacientes mayores y con enfermedad avanzada. Los enfermos son sometidos a un tratamiento de acondicionamiento para un trasplante de intensidad reducida, en el cual reciben dosis más bajas de fármacos quimioterapéuticos o radioterapia como preparación para el trasplante, en comparación con los empleados para un trasplante estándar. Se utilizan medicamentos inmunosupresores para evitar el rechazo del injerto (las células inmunes del donante), lo cual permite que las células inmunes del injerto ataquen la enfermedad en el receptor. La eficacia del trasplante de intensidad reducida se debe al efecto injerto contra linfoma de los linfocitos del donante, en lugar de las dosis altas de quimioterapia.

## Bibliografía

- Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, et al. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017; 390: 298-310.
- Ansell SM, Minnema MC, Johnson P, et al. Nivolumab for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in patients ineligible for or having failed autologous transplantation: a single-arm, phase II study. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 481-9.
- Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as front-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 1790-9.
- Chin CK, Cheah CY. How I treat patients with aggressive lymphoma at high risk of CNS relapse. *Blood*. 2017; 130(7): 867-874.
- Dierickx D, Habermann TM. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med*. 2018; 378: 549-62.
- Friedberg JW. How I treat double-hit lymphoma. *Blood*. 2017; 130(5): 590-596.
- Gertz, MA. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2017; 92(2): 209-217.
- Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 2845-53.
- Laurie H, Sehn and Gilles Salles. Diffuse Large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(9): 842-858.
- Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 3003-11.
- Rosenwald A, Bens S, Advani R, et al. Prognostic significance of MYC rearrangement and translocation partner in diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 3359-68.
- Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*. 2020; 135: 2041-8.
- Rutherford SC, Herold M, Hiddemann W, et al. Impact of bone marrow biopsy on response assessment in immunochemotherapy-treated lymphoma patients in GALLIUM and GOYA. *Blood Adv*. 2020; 4: 1589-93.
- Schuster S, Bartlett N, Assouline S, et al. Mosunetuzumab induces complete remissions in poor prognosis non-Hodgkin lymphoma patients, including those who are resistant to or relapsing after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies, and is active in treatment through multiple lines. *Blood*. 2019; 134: Suppl 1: 6. Abstract.
- Vercellino L, Cottreau A-S, Casasnovas O, et al. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood*. 2020; 135: 1396-405.
- Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell*. 2020; 37(4): 551-568.e1.

## CAPÍTULO 10

# PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE

HILDEBRANDO ROMERO-SANDOVAL

### INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) o trombocitopenia inmune, es una enfermedad adquirida inmunomediada de adultos y niños caracterizada por una disminución transitoria o persistente del conteo de plaquetas y, según el grado de trombocitopenia, un mayor riesgo de sangrado. En junio del año 2007 en Italia (Conferencia de Consenso de Vicenza) y una segunda conferencia celebrada durante la 49ª Reunión Anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología en Atlanta (8 de diciembre de 2007), publicada en el año 2009, un panel de expertos decidió evitar el término “idiopático”, prefiriendo “inmune”, para enfatizar el mecanismo inmunomediado de la enfermedad y elegir “primario” (en oposición a idiopático) para indicar la ausencia de cualquier causa obvia. El término “púrpura” se consideró inapropiado, porque los síntomas de sangrado están ausentes o son mínimos en una gran proporción de los casos. En realidad debería denominarse trombocitopenia inmune (primaria o secundaria), pero el acrónimo PTI (propone ahora reposar durante **I** inmune **T** trombocito **P**enia) fue preservado debido a su uso generalizado y de larga tradición y teniendo en cuenta su utilidad para búsquedas bibliográficas.

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

La PTI ocurre en personas de ambos sexos y de todas las edades. En adultos, la incidencia de PTI es de entre 0,2 y 0,4 casos nuevos por 10.000 por año y la prevalencia es de 0,9-2,6 por 10.000. En niños y adolescentes, la incidencia de PTI es de 0,2 a 0,7 casos nuevos por 10.000

por año y la prevalencia es de 0,4 a 0,5 por 10.000. La prevalencia es significativamente menor en niños que en adultos porque la PTI pediátrica rara vez se vuelve crónica. En los adultos predomina alrededor de los 50 a 55 años de edad. Las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar PTI que los hombres en edades más tempranas, con un predominio de los hombres posteriores a los 60 años de edad. En la población pediátrica, es mayor la frecuencia en niños que en niñas. En el 80% de los casos se clasifica como primaria por la exclusión de otras causas de trombocitopenia, y el restante 20% como secundaria, por lo general debida a otros trastornos inmunológicos, por ej., lupus eritematoso sistémico, enfermedad tiroidea inmune o infecciones crónicas.

La etiología de la PTI es una reacción autoinmune contra plaquetas y megacariocitos donde la respuesta inmune involucra diferentes mecanismos patogénicos, a saber:

## 1. Autoanticuerpos plaquetarios

**Destrucción acelerada de las plaquetas opsonizadas por el sistema mononuclear fagocítico (SMF).** El bazo es el principal órgano en la producción de anticuerpos y en la destrucción de las plaquetas cubiertas por IgG (opsonizadas). A su vez, la velocidad de destrucción de las plaquetas depende de los siguientes factores: cantidad y subclase de la inmunoglobulina involucrada (IgG1, IgG3 y el complemento) y actividad del sistema mononuclear-fagocítico capaz de destruir las plaquetas, siendo los receptores de baja afinidad tipo Fc $\gamma$ RIIA y Fc $\gamma$ RIIIA los responsables de eliminar las plaquetas opsonizadas que además requieren señalización a través de la cinasa SYK. La señalización de cinasa SYK en los linfocitos B y las células dendríticas también contribuyen en la fisiopatología de la enfermedad. Es una cinasa receptora que participa en el acoplamiento de inmunorreceptores activados para señalar eventos posteriores que median diversas respuestas celulares, incluida la proliferación, diferenciación y fagocitosis. Es probable que esta vía contribuya a la cronicidad en la PTI y puede estar asociada con la propagación de epítomos, el aumento de los niveles de autoanticuerpos y la participación de las células T, lo que hace que la PTI sea de difícil manejo. Se conjetura que el tratamiento temprano de la PTI con inhibición de cinasa SYK puede interrumpir la progresión de la enfermedad al bloquear la fagocitosis de las plaquetas recubiertas de anticuerpos y, por lo tanto el sangrado.

**Destrucción de las plaquetas dañadas después de la unión a los receptores de Ashwell-Morell en el hígado.** Recientemente, se ha descrito una nueva vía de destrucción plaquetaria. Los autoanticuerpos pueden inducir desialización plaquetaria. La desialización de las plaquetas consiste en la escisión del ácido siálico terminal de las glicoproteínas de superficie produciendo la exposición de residuos de beta-galactosa que son reconocidos por los receptores Ashwell-Morell hepáticos. Las plaquetas así desializadas son fagocitadas por el SMF hepático contribuyendo a una mayor destrucción plaquetaria, mecanismo que es independiente de la unión al fragmento Fc del anticuerpo.

**Daño directo de las plaquetas por autoanticuerpos y posterior apoptosis.** Los Anticuerpos pueden dañar directamente las plaquetas y desencadenar la lisis del complemento, independientemente de la fagocitosis en el bazo.

**Defecto de la función plaquetaria debido a autoanticuerpos plaquetarios.** Los autoanticuerpos plaquetarios se unen a los receptores en la membrana plaquetaria e interfieren con la adhesión o agregación. Esto, además de la trombocitopenia cuantitativa preexistente, se desencadena un trombocitopenia cualitativa exacerbando la tendencia al sangrado, por ej., algunos anticuerpos se unen al receptor GP IIB / IIIa y causan la trombostenia de Glanzmann adquirida.

## 2. Linfocitos T y desregulación inmune

**Desregulación inmune.** Se han encontrado anomalías en los linfocitos T y, en particular, un desequilibrio entre los linfocitos T activadores y reguladores (Treg) en la PTI. Son aquellos pacientes que no alcanzan una respuesta completa con esquemas de tratamiento contra los linfocitos B, p. ej., esteroides y rituximab, lo cual sugieren un mecanismo independiente de los linfocitos B.

Estas alteraciones son causadas por una anomalía de la inmunidad humoral que origina autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios y también por un desequilibrio en la inmunidad celular que involucra linfocitos T reguladores, facilitadores, citotóxicos y natural killer (NK). La desregulación inmune de la PTI conduce a la producción de linfocitos B autorreactivos con la capacidad de producir anticuerpos; estos mecanismos están dados por un aumento de los linfocitos T supresores ( $CD8^+$ ), una disminución de los linfocitos T facilitadores ( $CD4^+$ ) y una disminución del cociente  $CD4/CD8$ . El factor de activación de linfocitos B (BAFF) está implicado en la patogénesis de la PTI al promover la supervivencia de las células  $CD19^+$  y  $CD18^+$ , lo cual aumenta la apoptosis de las plaquetas y la secreción de  $INF-\gamma$ .

Se ha propuesto que la tolerancia inmunológica frente a los antígenos propios en la PTI está afectada en tres niveles diferentes: 1) *Defectos en la tolerancia central* (inmunidad temprana). Involucra las plaquetas y otras líneas celulares (eritrocitos y leucocitos) con inadecuada respuesta al tratamiento, por ej., síndrome linfoproliferativo autoinmune (síndrome de Canale-Smith), síndrome de Evans (PTI-SE), síndrome antifosfolípido (PTI-SAP), lupus eritematoso sistémico (PTI-LES) y estados postrasplante (PTI-Trasplante). 2) *Anormalidades en los puntos de control de la tolerancia inmunológica periférico*. Son específicos de las plaquetas y tienen una respuesta adecuada al tratamiento; se menciona en este grupo a la PTI aguda de los niños o postviral, el uso de vacunas (triple para sarampión, parotiditis y rubéola) e infecciones por *Helicobacter pylori*. 3) *Estimulación inmunológica con patógenos que mimetizan antígenos propios*. La incidencia de los anticuerpos antivirales o antibacterianos se ha atribuido a una variación en los genes de virulencia que producen anticuerpos de reacción cruzada con las GPIIb/IIIa plaquetaria, por ej., *Helicobacter pylori*, existe una reacción molecular cruzada entre la proteína antigénica CagA del *Helicobacter pylori* y los antígenos plaquetarios, a través de la cual, la bacteria es capaz de inducir la producción de los autoanticuerpos CagA y un péptido específico expresado por las plaquetas de los pacientes con PTI. La púrpura trombocitopénica inmune se clasifica según su etiología, la fase de la enfermedad y su severidad.

- **Púrpura trombocitopénica inmune primaria (PTI).** La PTI primaria es un trastorno autoinmune caracterizado por trombocitopenia aislada en ausencia de otras causas o tras-



tornos que puedan estar asociados con trombocitopenia. El diagnóstico de PTI primaria sigue siendo de exclusión; actualmente no se dispone de parámetros clínicos o de laboratorio sólidos para establecer su diagnóstico con precisión. El principal problema clínico de la PTI primaria es un mayor riesgo de sangrado, aunque es posible que no siempre se presenten síntomas hemorrágicos. PTI secundaria todas las formas de trombocitopenia inmune mediada excepto la PTI primaria. El acrónimo PTI debe ir seguido del nombre de la enfermedad asociada (en el caso de trombocitopenia después de la exposición a fármacos, se deben utilizar los términos “inducida por fármacos”) entre paréntesis: por ejemplo, PTI secundaria (asociada al lupus), PTI secundaria (asociada al VIH) PTI secundaria (inducida por fármacos). Para títulos de manuscritos, resúmenes, entre otros, también se pueden utilizar definiciones como PTI asociada al lupus o PTI asociada al VIH.

- **Fase de la enfermedad.** *PTI de reciente diagnóstico* (aguda postviral). La terapia y los objetivos terapéuticos cambian con la duración y la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, se abandonó la distinción tradicional de PTI “aguda” y “crónica” y se desarrolló y adoptó a partir de las directrices una nueva división en 5 fases de enfermedad y tratamiento. Los recuentos sanguíneos más antiguos a menudo muestran que los pacientes adultos con PTI tienen conteo de plaquetas ligeramente disminuidos ya meses o años previos al diagnóstico de la PTI, o que los pacientes observaron una mayor tendencia al sangrado durante bastante tiempo, pero no le dieron ninguna importancia. A pesar de todo esto, la definición recién de diagnóstico, persistente, crónica, grave, refractaria debe determinarse no por la duración previa de los síntomas, sino en el momento del diagnóstico. *PTI persistente*: es aquella que tiene una duración de 3 a 12 meses desde el diagnóstico. *PTI crónica*: se caracteriza por estar asociada a otras enfermedades; afecta a los adultos y predomina en el sexo femenino. Es de aparición súbita, insidiosa, de curso benigno, no remite espontáneamente y por lo general es refractaria al tratamiento convencional; se puede presentar en los niños, por lo que en sus comienzos se confunde con una PTI postviral. *PTI grave*: presencia de síntomas de sangrado en el momento de la presentación, suficientes para requerir tratamiento, o aparición de nuevos síntomas de sangrado que requieran una intervención terapéutica adicional con otro fármaco diferente o una aumento de dosis. *PTI refractaria*: Deben cumplir los siguientes criterios: 1) No lograr al menos repuesta o pérdida de la misma después de la esplenectomía (puede no ser aplicable en niños o en pacientes con bazo accesorio), 2) Necesidad de tratamiento (s) (que incluyen, entre otros, dosis bajas de corticoesteroides) para minimizar el riesgo de sangrado clínicamente significativo (mediante una escala validada siempre que sea posible). La necesidad de terapia adyuvante o bajo demanda por sí sola no califica al paciente como refractario. 3) PTI primaria confirmada al excluir otras causas sobrevenidas de trombocitopenia.
- **Severidad.** Leve: conteo de plaquetas  $>100 \times 10^9/L$ , moderada: entre  $31-99 \times 10^9/L$  y grave:  $<30 \times 10^9/L$ .

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La trombocitopenia es el principal factor responsable de las manifestaciones clínicas. El paciente cursa con un síndrome purpúrico (petequias y equimosis) en piel y mucosas, con un

adecuado estado general. Si la PTI es grave se evidencia epistaxis, gingivorragias, hematuria y sangrados menstruales profusos. El sangrado digestivo es poco frecuente y el cerebral (hemorragias subaracnoidea) es excepcional (<1%). Las lesiones purpúricas no son palpables ni desaparecen a la digitopresión, hecho que las diferencia de la púrpura vascular. Las petequias y las equimosis poseen una distribución corporal generalizada. Obviamente, la presencia de hematomas nos orienta hacia un trastorno de la hemostasia secundaria. Desde el punto de vista clínico es importante diferenciar si el sangrado es húmedo o seco. En el primer caso se trata de un paciente con un sangrado activo de mucosas, lo cual indica un riesgo elevado de desarrollar una hemorragia intracraneal; en consecuencia, es imprescindible un tratamiento inmediato (primera línea). En el caso de un sangrado seco, por lo general no suele requerir tratamiento, y si se indica pueden prescribirse fármacos de acción más lenta. La tendencia al sangrado en los pacientes con PTI es menor en comparación con otras causas de trombocitopenia, por ej., inducida por la quimioterapia, SMD o leucemia. Se sugiere que las plaquetas en la PTI son “más jóvenes” y más reactivas (calidad hemostática) que las plaquetas de otras enfermedades, lo cual no solo explica la tendencia a un menor sangrado, sino también el aumento del riesgo de trombosis. Otros síntomas. Los pacientes con PTI tienen un mayor riesgo de infección debido al tratamiento inmunosupresor o esplenectomía. De hecho, recientemente se ha descrito que la PTI aumenta el riesgo de infección ya que las plaquetas no solo desempeñan un papel en el sistema de la coagulación, sino también en la defensa del huésped contra las infecciones. Los pacientes pueden presentar anemia por déficit de hierro secundaria a sangrado importante (sangrado húmedo). Es una anemia microcítica más no macrocítica, lo cual es incompatible con PTI. Muchos pacientes con PTI se quejan de astenia y fatiga incluso, trastornos depresivos. Se describe una relación entre PTI y deterioro cognitivo, en especial trastornos de la memoria y de la concentración asociado a disfunción autonómica que no implica enfermedad grave. Si el paciente presenta un síndrome de afectación general, fiebre, linfadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia, deben plantearse otros diagnósticos diferenciales, por ej., síndromes linfoproliferativos o mieloproliferativos agudos, de ahí que *el diagnóstico clínico de la PTI sea de exclusión*.

## DIAGNÓSTICO

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

- **Estudios hemoperiféricos.** *Hematocrito y hemoglobina*: La PTI no cursa con anemia, pero si está presente, por lo general es ferropénica por el sangrado crónico o está asociada a una anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans). *Glóbulos blancos*: el recuento leucocitario es generalmente normal; puede encontrarse una linfocitosis discreta y una eosinofilia moderada. *Plaquetas*: están disminuidas o ausentes (contaje de plaquetas <100 x 10<sup>9</sup>/L).
- **Frotis de la sangre periférica.** *Serie roja*: cantidad y morfología normal. *Serie blanca*: cantidad normal, linfocitosis discreta, linfocitos reactivos (viral) y eosinofilia moderada. *Serie plaquetaria*: anisotrombía, cantidad disminuida o ausente.

- **Médula ósea.** Los megacariocitos se encuentran generalmente aumentados en cantidad y son no productores de plaquetas. El aspirado de la MO no es un estudio ordinario y solo está indicado en las siguientes situaciones: ausencia de respuesta al tratamiento convencional y prolongado, en los adultos, en especial mayores de 40 años de edad, asociado a otras citopenias (leucopenia y anemia no secundaria a sangrado), fiebre y dolores óseos. En presencia de esplenomegalia o previa a la esplenectomía.
- **Anticuerpos antiplaquetarios positivos (AAP).** Un resultado negativo no descarta la enfermedad, de ahí que los AAP no sean recomendados como prueba ordinaria en el diagnóstico de PTI por su baja sensibilidad y especificidad.
- **Reticulocitos plaquetarios:** Positivos.
- **Otros.** Niveles de glicocalicina (aumentados), valores séricos de trombotocina (normal o ligeramente aumentada), prueba de *Helicobacter pylori*, cuantificación de inmunoglobulinas (inmunodeficiencia común variable o un déficit selectivo de IgA), anticuerpos antinucleares (en los niños predice una PTI crónica), anti-ADN, antifosfolípido, antitiroideos (hipertiroidismo) y pruebas serológicas para enfermedades víricas, por ej., VIH, hepatitis C, Epstein-Barr, CMV, rubéola y dengue.

## TRATAMIENTO

El objetivo primario del tratamiento es prevenir el sangrado y no el aumento del número de las plaquetas a sus valores normales, sino la producción de una cantidad apropiada de plaquetas que tengan una buena calidad hemostática. Individuos con un conteo plaquetario de entre 30 y 50 x 10<sup>9</sup>/L ameritan solamente observación, ya que por lo general no presentan sangrado importante. Se han desarrollado numerosas escalas de sangrado para evaluar la gravedad del mismo. La desventaja de todas estas escalas es que generalmente consumen mucho tiempo, lo que limita su aplicación en la rutina diaria, no obstante, se recomienda utilizar la escala de sangrado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o los Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos (NCI-CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, de fácil aplicación incluso para los especialistas no hematólogos (**TABLA 35**). El principio general del tratamiento consiste en reducir la producción de los anticuerpos antiplaquetarios y antimegacariocíticos e interferir con la fagocitosis de las plaquetas por el sistema mononuclear fagocítico. El tratamiento de la PTI grave que amenace la vida del paciente consiste en la transfusión de concentrado plaquetario: 1 unidad por cada 10 kg cada 6-12 horas (en combinación con corticoesteroides o inmunoglobulinas) y el uso de alguno de los siguientes fármacos: prednisona, dexametasona, metilprednisolona, inmunoglobulinas, citostáticos.

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

**TABLA 35.** Grados de sangrado según los criterios de terminología común de la OMS y el NCI para eventos adversos (CTCAE v4.0).

| Grado de sangrado                           | Definición   |
|---|--|
| 0   | No signos de sangrado  |
| I   | Petequias<br>Equimosis<br>Sangrado por mucosas (bucal, nasal)<br>Epistaxis (< de 1 hora de duración)<br>Hemorragia subconjuntival<br>Sangrado vaginal (independiente de la menstruación, no más de dos toallas sanitarias diarias)   |
| II<br>(No requiere transfusión plaquetaria) | Equimosis generalizadas<br>Epistaxis (< de 1 hora de duración)<br>Sangrado de retina sin compromiso de la visión<br>Sangrado vaginal (independiente de la menstruación, menos de dos toallas sanitarias diarias)<br>No melena, hematemesis, hemoptisis, hematuria, o hemotoquecia<br>No sangrado por sitios de venopunción<br>No sangrado muscular y articular |
| III<br>(Requiere transfusión plaquetaria)   | Epistaxis (> de 1 hora de duración)<br>Sangrado de retina más compromiso de la visión<br>Sangrado vaginal (independiente de la menstruación, más de dos toallas sanitarias)<br>Melena, hematemesis, hemoptisis, hematuria, o hemotoquecia<br>Sangrado por sitios de venopunción<br>Sangrado muscular y articular   |
| IV<br>(Daño orgánico y funcional)           | Sangrado de retina y compromiso de la visión<br>Sangrado del SNC<br>Sangrado de otros órganos y compromiso funcional (riñón, pulmón)<br>Sangrado fatal   |

**Inmunoglobulinas.** Ocupan un lugar de primera línea en el tratamiento de la PTI, al igual que los corticoesteroides. Sin embargo es el fármaco de elección en los niños, en el preoperatorio de la esplenectomía y en los pacientes con sida o leucemia linfocítica crónica. Actúan por un bloqueo transitorio del sistema fagocítico mononuclear (esplenectomía química transitoria); disminuyen la producción de los anticuerpos y producen cambios en las subpoblaciones T con inversión del cociente facilitador/supresor alterando la función y el número de linfocitos B, y por ende, la producción de los anticuerpos. La dosis es de 400 mg kg IV OD en infusión (4 horas) por 5 días.

**Imunoglobulina anti-D (IgG anti-D).** Es una terapia de primera línea. Se utiliza en individuos Rh positivos no esplenectomizados y no es recomendable en pacientes refractarios posterior a la esplenectomía. Se usa en infusión continua de dos horas a una dosis de 50 a 75 µg/kg/dosis STAT. La respuesta es excelente, ya que aumenta en forma rápida el conteo plaquetario. El

fármaco posee un buen perfil de seguridad con pocos efectos adversos, tales como hemoglobinuria, hemolisis intravascular, CID e insuficiencia renal. Las cifras plaquetarias se elevan en un 79% a 80% de los pacientes.

**Alcaloides de la vinca.** Su prescripción se basa en que la vincristina y la vinblastina producen una trombocitosis reactiva de una a tres semanas en los pacientes tratados por trastornos linfoproliferativos. Dosis: vincristina 1-2 mg o vinblastina 5-10 mg una vez por semana durante un máximo de 4-6 semanas. Está indicado en los casos que se requieran un aumento del contejo plaquetario en breve tiempo, por ej., en caso de esplenectomía.

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

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

**Azatioprina.** Se observa una respuesta completa en un 20% a 33% de los pacientes tras 4 meses de tratamiento; es terapia de segunda línea. Los efectos adversos más frecuentes son desarrollo de leucemia aguda, linfomas y síndrome mielodisplásico; no obstante, en el paciente de edad avanzada y con síntomas de sangrado puede constituir una alternativa. La dosis es de 1 a 2 mg kg VO diarios.

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

**Agonistas de la trombopoyetina (Avatrombopag).** Es una molécula pequeña activa por vía oral que actúa como agonista del receptor de la trombopoyetina (TPO) que estimula la proliferación y diferenciación de megacariocitos de las células progenitoras de la médula ósea, dando como resultado un aumento en la producción de plaquetas. Avatrombopag no compete con la TPO para unirse al receptor de la TPO. Le confiere un efecto sinérgico a la TPO en la producción de plaquetas. Está indicado en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica que no responden a otros tratamientos, así como en el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedades hepáticas crónicas que tengan programada una

intervención invasiva. La dosis inicial recomendada es 20 mg (1 comprimido) una vez al día acompañado de alimentos y se ajusta acorde al contaje plaquetario.

**Eltrombopag (SB497115).** Es un agonista no peptídico de la TPO que tiene la propiedad de estimular los genes implicados en la trombopoyesis dependiente de TPO. La activación del receptor de la TPO la produce de forma diferente a la rhTPO y a los péptido-miméticos ejerciendo un efecto aditivo a la propia acción estimulante de la TPO endógena. Su mecanismo de acción se basa en su unión al receptor de la TPO en un dominio transmembrana provocando la dimerización de su receptor y la transmisión inmediata de señales intracitoplasmáticas. De ahí el concepto de que su efecto es aditivo e independiente a la TPO endógena. La dosis inicial es de 50 mg/día VO en una sola toma y preferiblemente en ayunas (dosis máxima 150 mg/día). Este medicamento está disponible en nuestro país y se indica en el tratamiento de la PTI refractaria; también en la PTI crónica antes de la esplenectomía o como tratamiento de emergencia en situaciones quirúrgicas de pacientes con PTI.

**Fostamatinib.** Es un inhibidor de la cinasa SyK con actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora. Fostamatinib inhibe la señalización del receptor IgG Fc gamma mediada por la cinasa Syk, lo que da como resultado la inhibición de la activación de mastocitos, macrófagos y linfocitos B y respuestas inflamatorias relacionadas y daño tisular. Fue probado en el 2018 con el nombre comercial Tavalisse para su uso en PTI, como segunda línea de tratamiento.

**Oseltamivir.** Es un inhibidor de la neuraminidasa que actúa como inhibidor competitivo de la actividad de la enzima neuraminidasa viral sobre el ácido siálico, que se encuentra en las glicoproteínas en la superficie de las plaquetas. Al bloquear la actividad de la enzima, el oseltamivir puede prevenir destrucción de plaquetas en el hígado. La dosis es de 75 mg dos veces al día VO por 10 días.

**Hidroxicloroquina.** Tiene múltiples efectos en el sistema inmunológico. Se utilizó en estudios sobre PTI en pacientes con una prueba positiva para ANA o LES confirmado. La dosis es de 200 mg VO 2 veces diarias. La respuesta terapéutica es lenta y debe administrarse durante al menos 2-3 meses antes de evaluar su efectividad. La hidroxicloroquina a menudo se combina inicialmente con corticoesteroides para reducir lentamente la dosis de estos después de unas pocas semanas (“agente ahorrador de esteroides”).

**Otras alternativas terapéuticas.** Se pueden emplear como alternativas el rituximab (375 mg x kg IV semanal por 4 semanas), ciclosporina A (2-3 mg x kg día), interferón- $\alpha$  (3 millones de U SC tres veces por semana), micofenolato de mofetilo (250 mg dos veces diarias por tres semanas), anti-CD20 modificado (GA-101) y anticuerpos monoclonales anti-Fc $\gamma$ RIIA o Fc $\gamma$ RIIIA en estudio fase II.

**Esplenectomía.** Constituye una terapia quirúrgica de primera línea. Está indicada cuando se presenta una recaída durante el período de destete corticoesteroideo, pacientes con dependencia esteroidea o que ameritan una alta dosis de esteroides para mantener cifras adecuadas de plaquetas (tratamiento bajo demanda); un 80% de ellos responde a la esplenectomía. Para evitar el fracaso de la esplenectomía es importante la búsqueda de un bazo accesorio (gammagrafía esplénica, ecosonograma abdominal) que puede estar presente en un 10% de los pacientes.

## CRITERIOS DE RESPUESTA

- **Respuesta completa.** Ausencia de sangrado y un contejo plaquetario  $>100 \times 10^9/L$ .
- **Respuesta parcial.** Ausencia de sangrado y contejo plaquetario entre 30 y  $100 \times 10^9/L$ .
- **Tiempo de respuesta.** Es el tiempo que transcurre entre el inicio del tratamiento hasta alcanzar una respuesta completa o parcial.
- **Pérdida de respuesta completa.** Sangrado y contejo plaquetario  $<100 \times 10^9/L$ .
- **Pérdida de respuesta parcial.** Sangrado y contejo de plaquetas  $<30 \times 10^9/L$  o menor del doble del valor inicial.
- **Dependencia corticoesteroidea.** Son aquellos pacientes que requieren la administración continua o en cursos frecuentes de esteroides por un mínimo de 2 meses para mantener cualquier cantidad de plaquetas (por lo general  $> 30 \times 10^9/L$ ). Estos pacientes son considerados no respondedores.
- **Respuesta sostenida.** Recuento de plaquetas  $>30 \times 10^9/L$  durante 3-6 meses después de la finalización del tratamiento.
- **Respuesta global.** Recuento de plaquetas  $>30 \times 10^9/L$  durante 2-4 semanas después del inicio del tratamiento inicial.
- **No respuesta.** Sangrado y un contejo plaquetario  $< 30 \times 10^9/L$  o menor del doble del valor inicial. La dependencia a cualquier fármaco debe ser considerada una no respuesta.
- **Tratamiento bajo demanda.** Cualquier terapia utilizada para aumentar el contejo plaquetario a un nivel “seguro” para llevar a cabo un procedimiento invasivo o controlar el sangrado en caso de un trauma o sangrado mayor, por ej., inmunoglobulinas y vincristina.
- **Tratamiento adyuvante.** Cualquier terapia no específica de PTI que pueda disminuir el sangrado, por ej., agentes antifibrinolíticos, terapia hormonal y desmopresina, e incluso los concentrados plaquetarios.

## Bibliografía

- Bennett CM, Neunert C, Grace RF, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(1). doi: 10.1002/pbc.26736.
- Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, Zayed H, et al. Longterm fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol*. 2019; 94: 546-53.
- Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, Callaghan F, Bezold C, Mehta B, et al. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am J Hematol*. 2019; 94: 118-32.
- Garabet L, Ghanima W, Hellum M, Sandset PM, Bussel JB, Tran H, et al. Increased microvesicle-associated thrombin generation in patients with immune thrombocytopenia after initiation of thrombopoietin receptor agonists. *Platelets*. 2020; 31: 322-8.
- Giordano P, Lassandro G, di Melo NA, et al. A narrative approach to describe QoL in children with chronic ITP. *Front Pediatr*. 2019; 7: 163.
- Grace RF, Klaassen R, Shimano K. Fatigue in children and adolescents with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020; 191: 98-106.
- Kapur R, Aslam R, Speck ER, Rebetz JM, Semple JW. Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) treatment raises platelet counts and reduces anti-platelet antibody levels in mice with immune thrombocytopenia. *Platelets*. 2020; 31(3): 399-402.



- Kruse C, Kruse A, DiRaimo J. Immune thrombocytopenia: the patient's perspective. *Annals of Blood*. 2020; 5: 37.
- Kuter, DJ, Newland, A, Chong, BH, Rodeghiero, F, Romero, M, Pabinger, et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol*. 2019; 185: 503-13.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 506: 145-8.
- Li S, Molony JT, Cetin K, Wasser JS, Altomare I. Rate of bleeding-related episodes in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2018; 34(2): 209-216.
- Martín Blas C, Díez Fernández R, Chica Gullón E, Sánchez-Rubio Ferrández J. Oseltamivir en paciente con trombocitopenia primaria inmune refractaria. *Rev OFIL/ILAPHAR*. 2018; 28: 4: 344-347.
- McBride A, Nayak P, Kreychman Y, Todd L, Duliege A, Mehta AR. Fostamatinib disodium hexahydrate: a novel treatment for adult immune thrombocytopenia. *Am J Manag Care*. 2019; 25: S347-S358.
- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019, guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3(23): 3829-3866.
- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3: 3829-66.
- Nicola P, Scaramucci L, Giovannini M. Spleen tyrosine kinase inhibition: a new promising approach to chronic and refractory immune thrombocytopenia. *Immunotherapy*. 2018; 10(1): 5-7.
- Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, Makris M, et al. *British Journal of Haematology*. 2020; 189: 1038-1043.
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3: 3780-817.
- Qiu J, Liu X, Li X, Zhang X, Han P, Zhou H, et al. CD8+ T cells induce platelet clearance in the liver via platelet desialylation in immune thrombocytopenia. *Sci Rep [Internet]*. Nature Publishing Group; 2016; 6 (January): 27445.
- Ralph Boccia, Nichola Cooper, Waleed Ghanima, Michael A Boxer, Quentin A. Hill, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. 2020; 190: 933-938.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11): 2386-2393.
- Schifferli A, Holbro A, Chitlur M. Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. *Am J Hematol*. 2018; 93(6): 751-759.
- Schmidt DE, Heitink-Pollé K MJ, Mertens B, Porcelijn L, Kapur R, et al. Biological stratification of clinical disease courses in childhood immune thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021; 19(4): 1071-1081.

## CAPÍTULO 11

# ENFERMEDADES HEMORRÁGICAS HEREDITARIAS

(HEMOFILIA Y ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND)

HILDEBRANDO ROMERO-SANDOVAL

### INTRODUCCIÓN

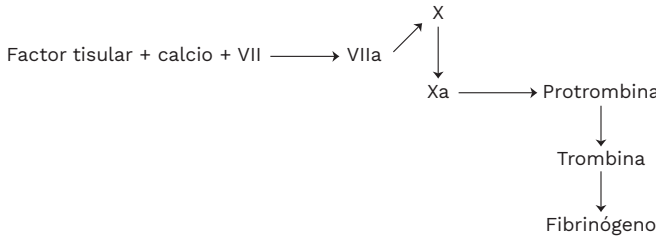
Para el estudio de los trastornos hemorrágicos hereditarios es importante elaborar una adecuada historia clínica que comprenda los antecedentes familiares y personales de sangrado, consumo de medicamentos y comorbilidades. Para comprender la fisiopatología de estas enfermedades, en especial la hemofilia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

Recordar que hemostasia no es sinónimo de coagulación, ya que puede existir hemostasia sin coagulación, como coagulación sin hemostasia, es decir, se entiende con el término de coagulación a una serie de reacciones enzimáticas que transforman una proteína soluble del plasma en un coágulo insoluble, por ej., el fibrinógeno en fibrina y como hemostasia a un conjunto de mecanismos fisiológicos que tienden a suprimir la salida de la sangre del espacio intravascular. El *tapón hemostático* permanente se estabiliza con el factor XIII o factor estabilizador de la fibrina previamente activado por la trombina. Tradicionalmente, los mecanismos de la activación del sistema de la coagulación sanguínea están separados en dos vías: intrínseca y extrínseca y una vía final común; esta es una división convencional, ya que no ocurre *in vivo*, pero facilita la interpretación de los exámenes de laboratorio *in vitro*; en la actualidad se ha perfeccionado un modelo bioquímico *ex vivo*, que permite concebir, cómo el sistema de la coagulación funciona *in vivo* “modelo celular de la coagulación”.

### Vía extrínseca

Los componentes de esta vía incluyen el factor tisular III (FIII), el inhibidor del factor tisular y el factor VII. El factor tisular es una glucoproteína presente en la mayoría de las células que están en contacto con la sangre. La activación del factor VII permite exponer su centro activo de serina para activar el factor X (FIG. 6).

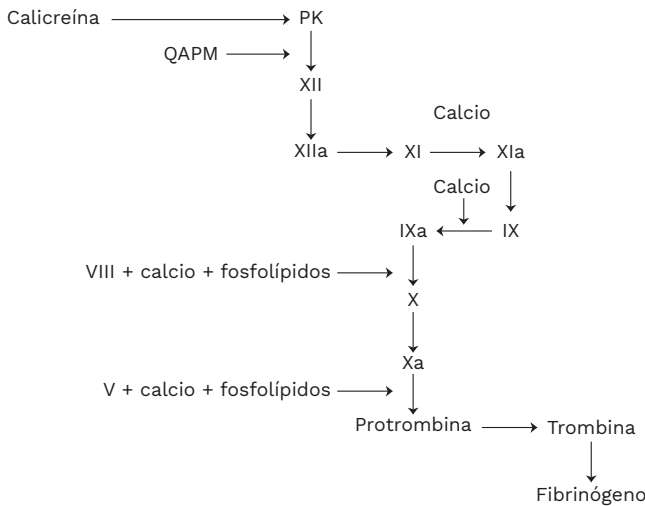
**FIG. 6.** Vía extrínseca del sistema de la coagulación.



**Vía intrínseca**

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

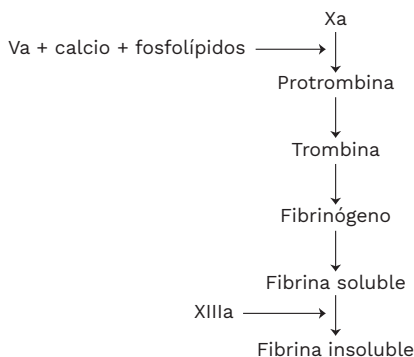
**FIG. 7.** Vía intrínseca del sistema de la coagulación.



**Vía común**

El paso final de la activación de la cascada de la coagulación es la activación de la protrombina por el factor Xa, conjuntamente con el factor Va, calcio y fosfolípidos. La trombina causa proteólisis (liberación de los fibrinopéptidos A y B y, los monómeros de fibrina), polimerización de los monómeros de fibrina y su estabilización mediante el factor XIII previamente activado por la trombina, es decir, convierte un coágulo de fibrina soluble en uno insoluble (FIG. 8). Una vez formado el coágulo se activa el sistema inhibitorio de la cascada de la coagulación; las proteínas que participan son la antitrombina III (ATIII), la proteína C y la proteína S. La proteína C inhibe la acción de los factores VIII y V y la proteína S es un cofactor de la proteína C; por su parte, la ATIII inhibe la trombina. Al mismo tiempo, se activa el sistema fibrinolítico por acción de la plasmina con la finalidad de disolver el coágulo formado.

FIG. 8. Vía final común del sistema de la coagulación.



## HEMOFILIA

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria de naturaleza congénita, ocasionada por el déficit del factor VIII de la coagulación en el caso de la hemofilia A o del factor IX denominada hemofilia B, ambas formas indistinguibles clínicamente. Es un trastorno de origen genético resultante de variantes patológicas en los genes del factor VIII o del factor IX de la coagulación respectivamente. Ambos genes son proclives a nuevas mutaciones, lo cual explica que un 30%-50% de los casos no tengan historia familiar de hemofilia y sean el resultado de variantes genéticas espontáneas (*de novo*). La hemofilia A representa el 80%-85% de todos los casos de hemofilia, siendo su prevalencia estimada 24,6 casos por 100.000 nacimientos varones (9,5 casos de hemofilia A grave) y para la hemofilia B 5 casos por 100.000 nacimientos varones (1,5 casos de hemofilia B grave). En Venezuela, según la Federación Mundial de Hemofilia (informe del sondeo mundial anual 2019), había un total de 5.168 pacientes con trastornos de la coagulación, de los cuales 2.275 eran hemofilia A y 598 hemofilia B, que representan el 79,18% y 20,81% respectivamente. La distribución etaria, de predominio en el grupo de 19-44 años de edad, es de 39% para la hemofilia A y 40% para la hemofilia B. La hemofilia A y B la padecen los varones, mientras que las mujeres son portadoras.

El gen de la hemofilia se encuentra localizado en el cromosoma X, se transmite de forma recesiva ligada a este cromosoma, por lo que afecta en su mayoría al sexo masculino que heredan un cromosoma X materno con la mutación. El sexo femenino con hemofilia (FVIII o FIX menor de 40 UI/dL), son muy poco frecuentes y resultan de una alteración de ambos cromosomas X o de la herencia de un cromosoma afectado con el otro cromosoma inactivo (*lionización*). Por esta razón la atención clínica es dirigida más a los hombres con respecto a las mujeres, lo cual genera un sesgo hacia las mujeres portadoras asintomáticas. Esta idea errónea común en los pacientes y en el personal médico, en general, de que todas las portadoras de hemofilia son asintomáticas está cambiando por la evidencia presentada que contradice esta suposición. Por lo tanto, en el año 2019, se concretó una nueva nomenclatura basada en un proceso iterativo abierto que involucra a expertos en hemofilia, pacientes y la comunidad de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH siglas en inglés). La nomenclatura resultante tiene en cuenta el historial de sangrados personales y el nivel plasmático inicial de los factores (FVIII/IX). Esta distingue cinco categorías de hemofilia clínicamente relevantes:

mujeres/niñas con leve, moderada, o hemofilia grave (FVIII/IX  $>0,05$  y  $<0,40$  UI/mL,  $0,01-0,05$  UI/mL y  $<0,01$  UI/mL, respectivamente), hemofilia C sintomáticos y asintomáticos (FVIII/IX  $\geq 0,40$  UI/mL con y sin fenotipo hemorrágico, respectivamente). Esta nueva nomenclatura clara y precisa mejora el diagnóstico, tratamiento y la aplicación de terminologías uniformes para la investigación clínica.

El gen del factor VIII es grande, con 186 kd y 9 kd de exones y el gen del factor IX es más pequeño con 33 kd. Las alteraciones moleculares condicionan los niveles de factor en el plasma y por ende la gravedad de la enfermedad. Según la deficiencia de los niveles de factor VIII o IX, la hemofilia se clasifica en:

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

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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

**Hematomas.** Son característicos en las deficiencias de los factores de la coagulación y obviamente no se observan en la trombocitopenia grave. Pueden darse hemorragias dentro del tejido celular subcutáneo o músculos; espontáneamente o con ligeros traumas. En los pacientes con hemofilia grave o moderada, el hematoma puede aumentar progresivamente y disecar estructuras en cualquier dirección. El hematoma del psoas se caracteriza por dolor abdominal y posición antálgica en flexión del miembro inferior ipsilateral, “signo del psoas”. El hematoma retroperitoneal puede comprometer la función renal por obstrucción de los uréteres. El hematoma subcutáneo puede disecar los músculos y el de las vías aéreas puede amenazar la vida del paciente por asfixia.

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

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

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

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

**Sangrado mucocutáneo.** La epistaxis y hemoptisis son frecuentes; el tratamiento de la epistaxis es la cauterización. La úlcera gástrica es 5 veces más frecuente con respecto a la población no hemofílica. La ingesta de AINE para aliviar el dolor de la artropatía hemofílica es una causa frecuente de hemorragia digestiva superior.

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

## DIAGNÓSTICO

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

Se deben determinar en todo paciente hemofílico los inhibidores contra el FVIII y FIX. Estos inhibidores constituyen la principal complicación del tratamiento que, en el contexto de la hemofilia, se definen como aloanticuerpos de tipo IgG que neutralizan el factor administrado. Se observa con mayor frecuencia en la hemofilia A grave grave, que alcanza una incidencia acumulativa de 30% entre los pacientes con hemofilia A que no han sido tratados previamente. En el 79% de los casos ocurre en la hemofilia A en los primeros 20 días de tratamiento o exposición al factor carente y el resto antes de los 75 días. Se considera un inhibidor de baja respuesta cuando

sus valores son  $<5$  U Bethesda y de alta respuesta cuando es  $>5$ . Una U Bethesda (inhibidor) inhibe todo el factor VIII contenido en 1 mL de sangre. La técnica empleada para determinar los inhibidores debe comenzar con el método de Kasper, y posteriormente con el método de Nijmegen, con el fin de descartar falsos positivos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento integral del paciente hemofílico exige un trabajo coordinado por diversas especialidades, lo cual se logra en los Centros de hemofilia. La visión moderna del tratamiento de la hemofilia y sus complicaciones parten de la creación de principios o recomendaciones definidas inicialmente por la Federación Mundial de la Hemofilia y por la OMS en 1990; posteriormente ampliadas y actualizadas por diversos organismos regionales y sociedades científicas con el interés de aplicar las mismas normas en otras poblaciones. A continuación se señalan los principios fundamentales necesarios para garantizar la atención integral del paciente con hemofilia.

1. Establecimiento de un programa nacional de atención al paciente con hemofilia integrado al sistema de salud. Contempla la atención por equipo multidisciplinario, el establecimiento de una red de centros de tratamiento, el diagnóstico de laboratorio, registro de pacientes y sus complicaciones y la disponibilidad de tratamiento seguro y efectivo.
2. Acceso a tratamientos con concentrados de factores de la coagulación, incluyendo los agentes tipo *bypass* para tratamiento de pacientes con inhibidores y posibilidad de acceso a terapias emergentes.
3. Servicio de laboratorio especializado. Clasificación del tipo y gravedad de la hemofilia, diagnóstico y cuantificación de inhibidores, diagnóstico genético del paciente y portadoras potenciales.
4. Educación y entrenamiento de personal especializado. Capacitación de personal de salud multidisciplinaria y colaboración entre centros de tratamiento.
5. Desarrollo de la investigación clínica y epidemiológica.
6. Tratamiento de las emergencias. Capacitación del paciente, su núcleo familiar y el personal de salud sobre el manejo de las emergencias y su tratamiento adecuado.
7. Atención integral. Por equipo multidisciplinario y participación en organizaciones y empoderamiento sobre su condición.
8. Terapia de reemplazo administrada en forma regular (profilaxis). En pacientes con hemofilia grave o moderada e iniciada antes de los 3 años de edad, para prevenir complicaciones musculoesqueléticas.
9. Tratamiento de pacientes con inhibidores. Vigilancia sistemática de la complicación y erradicación de los inhibidores mediante terapia de inducción de la inmunotolerancia.
10. Tratamiento de las complicaciones musculoesqueléticas. Prevención y tratamiento de complicaciones musculoesqueléticas. Participación en actividades deportivas.
11. Manejo de condiciones específicas y comorbilidades. Diagnóstico y atención de portadoras de hemofilia. Prevención y tratamiento de comorbilidades.
12. Evaluación de desenlaces. Evaluación del impacto de la condición y sus complicaciones y efectividad de la terapia hemostática. Calidad de vida y aspectos económicos.



El objetivo inmediato del tratamiento es detener el sangrado, prevenir las malformaciones derivadas de este y evitar sus episodios repetitivos. La terapéutica específica es la trasfusión del FVIII en la hemofilia A o del FIX en la hemofilia B; es importante el conocimiento previo de la concentración de estos factores en el paciente, de manera que se sigan ciertos principios:

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

Con los avances conseguidos en las técnicas de seguridad de los concentrados utilizados, el interés de la comunidad de hemofilia se ha dirigido a optimizar el tratamiento para evitar las complicaciones, iniciar la profilaxis en forma temprana, personalizar o individualizar los esquemas de profilaxis con la utilización de datos farmacocinéticos y desenlaces clínicos, por lo general medidos como tasa anualizada de sangrado (ABR, *annualized bleeding rate*), y en mejorar la calidad de vida del paciente con hemofilia.

En los últimos 20 años, el tratamiento del paciente con hemofilia se ha ampliado de manera significativa con la incorporación al arsenal terapéutico de diferentes tipos de concentrados de factores de la coagulación (concentrados de vida media prolongada), la mayoría de origen recombinante, obtenidos de nuevas líneas celulares o modificados, con el fin de extender la vida media del FVIII y FIX y el desarrollo de otros agentes hemostáticos diferentes a la terapia de remplazo. Estos avances llevan a redefinir la profilaxis como la administración regular (IV, SC u otra por definirse) de un agente (s), con el objetivo de mejorar el mecanismo de la hemostasia y los sangrados del paciente con hemofilia, y permitirles llevar una vida activa, con una calidad comparable a la de una persona sin hemofilia.

Existen dos tipos de tratamiento: el episódico (intermitente, demandante u obligatorio) y, el profiláctico que se divide en: profilaxis continua, que puede ser primaria, secundaria y terciaria; y la profilaxis intermitente o periódica la cual se administra durante períodos más cortos, generalmente durante unas cuantas semanas o meses.

**Tratamiento episódico.** Se habla de tratamiento episódico cuando se indican factores de la coagulación a pacientes que presentan algún episodio agudo de sangrado; se incluye dentro de este esquema el tratamiento sustitutivo, indicado en caso de traumas graves, en especial del cráneo, y en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas invasivas (odontológicas o médicas), diagnósticas o terapéuticas.

**Tratamiento profiláctico.** Puede ser continuo, intermitente y perioperatoria:

- **Profilaxis continua.** El tratamiento profiláctico continuo de los factores de la coagulación, consiste en administrarlos en forma continua, regular y sistemática para evitar o disminuir episodios de posibles sangrados; por lo general las 52 semanas al año; se cubre al menos el 80% del tiempo con infusiones adecuadas. Se considera el tratamiento profiláctico obligatorio en pacientes con hemofilia grave con las tres formas terapéuticas ya mencionadas:
  - **Profilaxis primaria.** Es aquella en que el factor de coagulación (VIII o IX) se administra de acuerdo al tipo y severidad de la hemofilia. Por lo general, la adminis-

tración es diaria o cada 3 días y de forma indefinida. En el caso de hemofilia A se administra una dosis de 25-35 U/kg y de hemofilia B 40-60 U/kg.

- **Profilaxis secundaria.** Está indicada por un lapso de tiempo limitado (2-3 meses) para rehabilitar una articulación ya afectada, conjuntamente con fisioterapia; de igual forma, en aquellas actividades o situaciones que conduzcan a sangrados, por ej., procedimientos invasivos limitados: punción lumbar, sutura de una herida o punción de arterias para gases arteriales. Cuando se excede el tiempo estipulado (2-3 meses), la profilaxis secundaria se convierte en una *profilaxis primaria* para limitar y evitar un daño mayor de la articulación.
- **Profilaxis terciaria.** Tratamiento continuo que se inicia después del comienzo de enfermedad articular; que se encuentra en el examen físico o radiografías.
- **Profilaxis intermitente.** Es periódica y se administra el tratamiento menos de 45 semanas al año; busca prevenir el sangrado.

**Profilaxis perioperatoria.** Está indicada previa y posterior a un procedimiento quirúrgico, hasta que la curación sea total, por ej., amigdalectomía, apendicetomía, artroscopia y reemplazo articular.

La terapia sustitutiva debe hacerse con productos comerciales debidamente preparados e inactivados que aseguren la salud del receptor. En aquellos casos en que no sea posible, ya sea por motivos económicos o políticas de las instituciones dispensadoras de salud, hay que tener en cuenta que el plasma humano, debidamente estudiado y conservado, contiene todos los factores de la coagulación; y los crioprecipitados derivados del plasma son un concentrado de FVIII unido al FvW. Terapia que ya no es recomendable por la disponibilidad de nuevos fármacos de tratamiento más efectivos, seguros y con menores efectos adversos (como inhibidores).

## Nociones básicas del tratamiento

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

**Inducción de tolerancia inmunológica.** La inducción de tolerancia inmunológica se refiere a la exposición constante a dosis, a menudo altas, de concentrados del factor VIII durante meses o incluso años, con el propósito de inducir tolerancia. Los mecanismos propuestos mediante los cuales se induce la tolerancia incluyen: agotamiento de linfocitos T por sobreestimulación hasta lograr a la anergia; inhibición de la diferenciación de linfocitos B específicos contra el factor VIII y la formación de anti-anticuerpos. Eventualmente, tras la terapia exitosa de inducción, los pacientes pueden volver a recibir tratamiento de reemplazo profiláctico y en episodios de sangrado con el factor VIII.

**Agentes bypass.** Este tipo de agentes permiten la hemostasia al favorecer la formación de trombina sin la necesidad de la participación de los factores VIII o IX. Los dos agentes disponibles

en la actualidad son el factor VIIa recombinante y el concentrado de complejo de protrombina activado. Ambos han mostrado una eficacia hemostática cerca del 80%, con pocos eventos tromboembólicos asociados. Estos agentes, por lo tanto, se plantean como una alternativa terapéutica, no solo para los episodios agudos de sangrado, sino también para el manejo profiláctico de pacientes con hemofilia y desarrollo de inhibidores, mientras son sometidos a terapia de inducción de tolerancia inmunológica, durante esta o después de que la misma ha fallado. Sin embargo, la terapia con estos agentes es costosa y su uso simultáneo se asocia a mayores tasas de sangrado, en comparación con la utilización exclusiva de inducción de tolerancia inmunológica a altas dosis. Por lo tanto, el empleo de estos agentes continúa representando un desafío en el tratamiento de pacientes con inhibidores.

### **Concentrados de factores de coagulación con vida media prolongada o con modificaciones en su estructura**

Existen diferentes tecnologías a saber: Pegilación (unión covalente a moléculas pegiladas), fusión del dominio Fc de la IgG o de la albúmina a proteínas, polisialilación (conjugación de polímeros lineales de N-acetilneuramínico), ARN de interferencia, anticuerpos biespecíficos a FIXa y FX, entre otros; con el objetivo de mejorar las propiedades farmacocinéticas de los concentrados de factores de la coagulación necesarios para el tratamiento de ambos tipos de hemofilia. Los mayores avances se centran en el desarrollo de concentrados de vida media prolongada, basados en la tecnología de fusión con el fragmento Fc de la IgG1 o con albúmina recombinante y con el uso de polietilenglicol. Para la monitorización en el laboratorio de esta terapia de remplazo se recomienda el uso de ensayos validados, para cada caso en particular debido a que los resultados de laboratorio pueden variar según se utilicen diferentes metodologías y reactivos.

**Concentrados de vida media prolongada con proteína de fusión-Fc.** La capacidad funcional del receptor Fc neonatal (FcRn) en prolongar la vida media de la IgG, ha orientado a la producción por bioingeniería de nuevas proteínas mediante fusión a la región fragmento cristizable (Fc) de la IgG. La presencia del dominio Fc incrementa significativamente la vida media plasmática de la proteína de fusión y prolonga su actividad terapéutica por interacción con el receptor neonatal FcRn. Las proteínas que son internalizadas por las células endoteliales se unen al receptor Fc presente en el endosoma acidificado y son recicladas a la superficie en un pH neutral, lo que evita la degradación lisosomal de la IgG y de la proteína. Por esta técnica se desarrollaron los factores rFVIII-Fc y rFIX-Fc, cuya seguridad y eficacia ha sido demostrada en varios estudios clínicos hechos en pacientes adultos y niños previamente tratados. La profilaxis con concentrados de vida media extendida-IX-EHL, la dosis es variable: desde 20 UI/kg semanal, 40 UI/kg cada 10 días, a 100 UI/kg cada 2 semanas; dosis suficientes para mantener un nivel de FIX de 1 UI/dL en la mayoría de los pacientes adultos con hemofilia B. En estos niños la dosis más utilizada es 50-60 UI/kg una vez por semana.

**Concentrados de vida media prolongada de fusión con albúmina.** La albúmina es una molécula estable y con vida media prolongada y mediante procesos de asociación, conjugación o fusión genética con diferentes proteínas se han utilizado para extender la vida media de las mismas. Este efecto es debido a su interacción con el receptor neonatal Fc, mecanismo similar al descrito para IgG. Esta metodología se usó para la producción del FIX-FP, albutrepenonacog

alfa (Idelvión®), aprobado para uso clínico en pacientes con hemofilia B, con excelentes resultados en cuanto a eficacia y seguridad tanto en adultos como en niños y con seguimiento por más de 5 años. El Idelvión® es una proteína purificada producida mediante tecnología de ADN recombinante y generada mediante la fusión genética de la albúmina recombinante con el factor IX de coagulación recombinante. La fusión genética del ADNc de la albúmina humana con el ADNc del factor IX de coagulación humano permite producir la proteína como una única proteína recombinante y garantiza la homogeneidad del producto, ya que evita la conjugación química. La parte del factor IX recombinante es idéntica a la forma alélica Thr148 del factor IX derivado de plasma. El conector escindible entre el factor IX recombinante y las moléculas de albúmina se deriva del “péptido de activación” endógeno del factor IX nativo. Las dosis recomendadas varían entre 35 a 50 UI/kg semanal a 75 UI/kg cada 10 a 14 días.

**Concentrados de vida media prolongada pegilados.** La unión covalente de proteínas a polímeros de polietilenglicol (PEG) se realiza mediante diferentes procesos: al azar por unión a grupos épsilon amino de los residuos de lisina, específica por unión a residuos libres de cisteína o por bioingeniería. Las moléculas utilizadas varían en tamaño desde 20kDa a 60kDa. Esta técnica se ha utilizado para desarrollar concentrados de vida media extendida-rFVIII y concentrados de vida media extendida-rFIX. Un aspecto aún por definirse es la toxicidad de las moléculas pegiladas cuando son utilizadas a largo plazo, como en este caso (hemofilia). Experimentalmente se han descrito con otras moléculas pegiladas, toxicidad renal y formación de anticuerpos anti-PEG, por lo que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha restringido el uso de concentrados de vida media extendida pegilados para niños previamente tratados (PPT) mayores de 12 años de edad.

### **Otros concentrados recombinantes de FVIII con modificaciones en su estructura molecular**

**Simoctocog alfa (Nuwiq®).** Es un factor VIII recombinante (FVIIIr) de cuarta generación, una proteína producida en células humanas sin modificación química ni fusión con otras proteínas. Se cultiva sin aditivos de origen humano o animal, está desprovisto de epítomos antigénicos de proteínas no humanas y tiene una elevada afinidad por el factor de coagulación von Willebrand. Estos cambios lo hacen diferente y potencialmente menos inmunogénicos que los concentrados de vida media extendida producidos con otras líneas celulares (BHK o CHO). Estos resultados sugieren baja inmunogenicidad, similar a FVIII plasmático, aspecto que está por definirse a la postre. Los datos sugieren que Nuwiq® tiene el potencial para una baja inmunogenicidad en los pacientes no tratados previamente, con un perfil más parecido a los productos de FVIII derivados del plasma que a los productos de FVIII recombinante derivados de células de hámster, por lo que lo hace el agente ideal para pacientes no tratados previamente. Está disponible en presentaciones de 250 UI, 500 UI, 1.000 UI, 2.000 UI, 2.500 UI, 3.000 UI y 4.000 UI.

**Lonoctocog alfa (Afstyla®).** Es la primera y única molécula de FVIII recombinante de cadena simple (rFVIII) de una sola cadena, desarrollada para la prevención y el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con HA. Lonoctocog alfa es un polipéptido de cadena única truncado de dominio B que permite una unión covalente para enlazar las cadenas pesadas y ligeras del factor VIII y presenta una secuencia de aminoácidos idéntica al factor VIIIA endógeno. Del

mismo modo, ha demostrado mayor afinidad con el factor von Willebrand en relación con el factor VIII recombinante de longitud completa, lo que estabiliza el factor VIII y lo protege de la degradación. La cadena pesada y liviana están unidas en forma covalente para mejorar la estabilidad intrínseca y su afinidad por FvW. Se produce en células de Chinese Hamster Ovary (CHO) y su uso está aprobado para el tratamiento de PPT con HA. Está disponible en forma de polvo y disolvente para solución inyectable, en las presentaciones de 250, 500, 1.000, 1.500, 2.000, 2.500 y 3.000 UI.

**Concentrados de FVIII en desarrollo.** Los productos de reemplazo del factor VIII (FVIII) permiten una atención integral de la hemofilia A. Los objetivos del tratamiento en la hemofilia A grave se propagan más allá de las bajas tasas de hemorragia anualizadas para incluir resultados a largo plazo asociados con niveles altos sostenidos de FVIII. El factor de von Willebrand endógeno (FvW) estabiliza y protege al FVIII de la degradación y eliminación, pero también somete al FVIII a un límite de vida media de aproximadamente 15 a 19 horas. El aumento adicional de la vida media del FVIII recombinante (rFVIII) depende en última instancia del desacoplamiento del rFVIII del VWF endógeno. Se ha desarrollado una nueva clase de reemplazo de FVIII, rFVIII<sub>FC</sub>-VWF-XTEN (BIVV001), que está físicamente desacoplado del FvW endógeno y tiene propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con todos los productos anteriores de FVIII. Es una proteína de fusión que consiste en el dominio D´D3 del FvW fusionado a rFVIII<sub>FC</sub> y un polipéptido XTEN, que en esta molécula específica son dos, uno de 288 a. a. entre dominio de A2 y A3 del FVIII y otro de 144 aminoácidos entre dominio D´D3 y el Fc, confiriéndole a la molécula mejor solubilidad y reduciendo su depuración. Por lo tanto, BIVV001 es el primer rFVIII con el potencial de cambiar de forma significativa el paradigma de tratamiento de la hemofilia A grave, al brindar una protección óptima contra todos los tipos de sangrado con dosis menos frecuentes.

### **Terapias emergentes o productos hemostáticos diferentes a la terapia de reemplazo**

**Emicizumab.** Es un anticuerpo quimérico biespecífico que se une a FIX/FIXa y a FX/FXa, mimetizando la función de cofactor del FVIII en pacientes con hemofilia A, con o sin inhibidores. Debido a su afinidad a factor IXa y a factor FX, promueve la activación de este último y la formación del complejo *tenasa*, necesaria para generar trombina y garantizar la hemostasia. Actualmente se sugiere el término “terapia de sustitución” para definir el uso de emicizumab en hemofilia. A diferencia de la terapia convencional, emicizumab puede ser administrado vía subcutánea con biodisponibilidad de 100%. La profilaxis se inicia con período de inducción con 3 mg/kg/semana por 4 semanas, seguida de dosis de 1,5 mg/kg semanal, 3 mg/kg cada 2 o 6 mg/kg cada 4 semanas. Durante su uso, los sangrados agudos o los procedimientos invasivos deben ser tratados con concentrados de vida media extendida-FVIII o con agentes *bypass*, preferiblemente factor VII activado recombinante, en el caso de pacientes con inhibidores, por lo que dicho medicamento no es útil en condiciones agudas, ya que se necesita dosis de carga para estabilización de la patología. En este grupo de pacientes, no se recomienda el uso de concentrados de complejo protrombina activados, ya que se han descrito episodios de trombosis venosa o de microangiopatía trombótica relacionados a su uso.

**Otros agentes hemostáticos.** Las estrategias en investigación más avanzadas se basan en el concepto de restaurar la hemostasia al inhibir la acción de los anticoagulantes naturales, es decir de la antitrombina, del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI, por sus siglas en inglés) o de la proteína C activada (en etapa inicial de desarrollo), entre ellos se tiene:

**Fitusiran® (ALN-AT3).** Es un ARN de interferencia silenciador de la producción de antitrombina. Se une específicamente al ARN mensajero de la antitrombina suprimiendo su producción en el hígado y aumentando la generación de trombina. Tiene la ventaja de la administración subcutánea, acción prolongada con dosificación mensual y uso potencial en ambos tipos de hemofilia con o sin inhibidores. En los estudios de fase 1 se confirmó la capacidad de reducir los niveles de antitrombina hasta en un 70% a 89%, en sujetos sanos y en pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores, mejorando la generación de trombina a niveles normales. El estudio fue suspendido varios meses debido a la observación de eventos tromboticos graves. La evaluación del riesgo de eventos tromboticos vasculares podría ser mayor cuando los niveles de antitrombina se reducen por debajo del 10% de los niveles normales. Por ende, el estudio ahora se orientará a lograr niveles de antitrombina entre 15% y 35%, y mantener un equilibrio riesgo-beneficio favorable para los pacientes. Actualmente los estudios OLE y ATLAS se han reiniciado para continuar análisis de seguridad y eficacia. Durante su uso los sangrados agudos deben ser tratados con dosis bajas de concentrados de vida media prolongada o agentes *bypass* para minimizar el riesgo de trombos. En enero de 2021, autoridades reguladoras mundiales evaluaron un plan de dosificación modificado, el cual fue aprobado por la FDA y por la Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA). Después de la revisión por parte de autoridades de salud, de consejos de revisión internacionales (IRB) y de un nuevo consentimiento de los pacientes, la dosificación del fitusiran se reanudará en cada país. Durante el Congreso de la Asociación Europea para la Hemofilia y Trastornos Afines (EAHAD), a principios de febrero de 2021, Sanofi presentó su propuesta de régimen modificado de dosificación de fitusiran para reducir el riesgo de trombosis vascular.

**Anti-TFPI.** El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) es una glicoproteína y un inhibidor de serina proteasa multivalente de tipo Kunitz. Es el principal inhibidor de la vía de iniciación e inhibe la coagulación inducida por factor tisular (TF) a través de la inhibición dependiente de FXa del complejo TF: FVIIa que inicia la coagulación. Además, también inhibe la vía común en las primeras etapas de la generación de trombina cuando la protrombinasa está constituida por el factor V, activado por el FXa. Su bloqueo permite mayor generación de factor Xa y compensa parcialmente la deficiente generación de este factor y de trombina característica de la hemofilia. El TFPI también inhibe una variedad de serina proteasas, como tripsina,  $\alpha$ -quimotripsina, plasmina y catepsina G, lo que demuestra que este inhibidor tiene un espectro de inhibición relativamente amplio. También se sabe que el TFPI es degradado por varias proteinasas, incluidas la trombina, plasmina, FXa, metaloproteinasas de matriz y elastasa de neutrófilos. Se han desarrollado varias moléculas con esta función, pero debido a los efectos adversos serios principalmente de tipo trombotico, algunos estudios clínicos se han suspendido. El principal agente en desarrollo es el concizumab (mAb 2021), anticuerpo monoclonal con alta afinidad que se administra SC, dosis diaria y uso potencial en pacientes con hemofilia A o B, con o sin inhibidores. Existen otros dos anticuerpos monoclonales anti-TFPI en investigación, el más



avanzado es marstacimab, actualmente iniciando los estudios de fase 2. Posee el potencial de ofrecer un mejor control del sangrado mediante una inyección SC y elimina la necesidad de reemplazo profiláctico del factor, proporcionando una opción de tratamiento mejorada en comparación con la terapia de reemplazo del factor.

**Terapia génica.** El objetivo de la terapia génica (TG) es lograr la cura de la hemofilia y de esta manera conseguir que los pacientes no dependan de otro tipo de terapia, en especial la terapia de reemplazo regular IV. De ser exitosa, debería garantizar la expresión endógena del factor de coagulación y mantener un nivel circulante de factor estable y duradero. Actualmente más del 75% de los pacientes con hemofilia en el mundo, no tiene acceso a tratamiento seguro, por lo que la terapia génica potencialmente pudiera ser una intervención que modifique el tratamiento de la hemofilia en el mundo. La hemofilia A y B son enfermedades monogénicas, sus genes han sido clonados, los incrementos leves o moderados de su nivel circulante mejoran significativamente la tendencia hemorrágica y su nivel plasmático puede ser determinado por diferentes técnicas en el laboratorio.

Se han utilizado diferentes estrategias para la TG de células somáticas. En hemofilia, todos los estudios actuales en fase 3, implican la transferencia genética de un vector viral, actualmente de tipo adenovirus asociado (AAV) recombinante, administrado por vía endovenosa. El AAV silvestre es un parvovirus no patógeno, con buen perfil de seguridad, que induce inmunogenicidad innata mínima, y se integra al endosoma y no al genoma celular.

- **Hemofilia A.** En 2017, se publicaron los primeros resultados prometedores para HA, utilizando AAV5-hFVIII-SQ (valactogene roxaparvovec). Un año después de la infusión, el nivel de FVIII se mantuvo entre 19%-164% media de 77%, con disminución de la tasa de sangrados. El seguimiento hasta por 3 años de 15 adultos con hemofilia A luego de recibir una infusión con diferentes dosis de vector, confirma la variabilidad de la respuesta individual en parte relacionada a la dosis recibida. Se observó reducción en la tasa de sangrados anualizada y cese del uso profiláctico de FVIII en los participantes que recibieron dosis de 4 x 1,013 vg/kg o 6 x 1,013 vg/kg. Los niveles de factor alcanzaron los de la hemofilia leve en la mayoría de los pacientes. Actualmente se están reclutando pacientes para la fase 3, donde evaluarán la seguridad y eficacia del valoctocogén roxaparvovec en pacientes con hemofilia A grave e inhibidores del FVIII. El brazo A del estudio involucra a sujetos que tienen inhibidores activos del FVIII, y el brazo B involucra a sujetos con antecedentes de inhibidores.
- **Hemofilia B.** El tamaño más pequeño de la secuencia del ADNc complementario del FIX permitió identificar diversos vectores para transferir el ADNc del FIX dentro de células, y facilitó inicialmente el desarrollo de la terapia en hemofilia B. Los estudios pioneros utilizaron el serotipo AAV2 pero la respuesta inmune humoral y celular bloqueaba la transducción limitando la expresión del gen. El primer estudio con resultados exitosos utilizó serotipo AAV8. Luego de casi 10 años de observación algunos pacientes continúan con expresión del transgén, y niveles de FIX bajos, entre 2% a 5%.

**Hemofilia y COVID-19.** Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con hemofilia, tienen más riesgo de desarrollar una fase grave de la enfermedad y por ende mayor



morbi-mortalidad. Aunque hay pocas publicaciones científicas sobre pacientes con hemofilia contagiados con COVID-19, se considera que estas personas, en ausencia de tratamiento, estarían más propensas a desarrollar complicaciones hemorrágicas después de procedimientos invasivos como aspiración endotraqueal, intubación y ventilación mecánica. Ante este panorama, y con el objetivo de prevenir el contagio de COVID-19 en pacientes con hemofilia, es clave implementar todas las medidas de bioseguridad y autocuidado, como el uso de tapabocas, constante lavado de manos, desinfección de superficies, mantener el distanciamiento social y evitar frecuentar lugares cerrados o con poca ventilación. Asimismo, la Federación Mundial de Hemofilia (WFH siglas en inglés), ha hecho énfasis en la importancia de mantener sin interrupciones el tratamiento asignado a cada paciente para controlar la enfermedad. No está contraindicada la vacunación en estos pacientes y entre las recomendaciones para la vacunación en pacientes con hemofilia se encuentra el uso de agujas de bajo calibre y realizar la vacunación después de una inyección de factor VIII (FVIII) o factor IX (FIX) respectivamente. Asimismo, una vez suministrada la dosis, se debería aplicar presión en el sitio de la inyección durante al menos 10 minutos con el fin de reducir el sangrado y la inflamación.

## ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por la deficiencia cuantitativa o disfunción del factor de von Willebrand (FvW), una glicoproteína multimérica gigante que es codificada en el cromosoma 12. Es más común que la hemofilia y su prevalencia es de 1%-2% de la población general. Su herencia es autosómica dominante, no está ligada al cromosoma X y por tanto afecta a hombres y mujeres. Según la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) para el año 2019 (informe del sondeo mundial anual), se reportaron 80.302 pacientes con la EvW a nivel mundial, de predominio femenino (55%), con respecto al masculino (33%). En Venezuela fueron reportados 11,77 pacientes con EvW, de los cuales el mayor porcentaje eran del tipo 1. Debido a que los síntomas son leves, un considerable número de pacientes permanecen sin diagnóstico. No obstante, en todos los tipos de EvW, los episodios hemorrágicos pueden ser graves y requerir tratamiento, especialmente durante o después de cirugías o trabajos dentales. El FvW es sintetizado en las células endoteliales y megacariocitos, almacenado en los cuerpos de *Weibel-Palade* y liberado al plasma y a la matriz extracelular subendotelial, donde participa en el transporte del factor VIII y en la adhesión plaquetaria.

Las dos principales funciones del FvW es participar en la adhesión plaquetaria al desviar las plaquetas circulantes hacia la lesión endotelial y formar un complejo no covalente con el factor VIII, protegiéndolo de su inactivación y eliminación. El FvW puede mediar normalmente la adhesión plaquetaria si este es ensamblado dentro de los grandes multímeros con apropiados sitios de unión para sus ligandos. Existen varios tipos, de acuerdo a las características del FvW y el factor VIII (**TABLA 36**).

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

**TABLA 36.** Tipos de FvW.

| Tipo | Características   |
|------|---|
| 1    | Deficiencia cuantitativa del FvW y del factor VIII  |
| 2    | Defectos cualitativos del FvW:<br>A Defecto de la función del FvW dependiente de plaquetas, asociado a la ausencia de grandes multímeros.<br>B Funciones del FvW dependiente de aumento de plaquetas, grandes multímeros.<br>M Defecto de la función del FvW dependiente de plaquetas, no asociado a multímeros defectuosos.<br>N Unión FvW - FVIII defectuosa. |
| 3    | Ausencia total de FvW y FVIII   |

**Tipo 2A.** Comprende el 10%-20% de los pacientes. Se debe a mutaciones autosómicas dominantes bien detalladas en el dominio estructural A2 de la molécula FvW, lo que la hace susceptible a la proteólisis durante la liberación al plasma o después de ella. Los pacientes tienen concentraciones plasmáticas normales o algo reducidas del FvW, pero con pérdida de los multímeros de peso molecular alto e intermedio, que son esenciales para la agregación plaquetaria.

**Tipo 2B.** Es consecuencia de mutaciones poco comunes dentro del dominio A1, lo cual aumenta la afinidad del FvW por la glucoproteína plaquetaria 1b/IX (GP 1b/IX). Multímeros grandes del FvW se unen de manera espontánea a las plaquetas y no son disponibles para la adhesión plaquetaria normal, por lo que no son hemostáticamente efectivos. La trombocitopenia puede ser intermitente y exacerbada por el estrés, infección y embarazo. El diagnóstico depende de los resultados de la prueba de agregación plaquetaria con baja concentración de ristocetina. La trombocitopenia es un hallazgo frecuente por la agregación plaquetaria debido a la unión directa del FvW tipo 2 a la GP 1b/IX.

**Tipo 2M.** Es una variante cualitativa con disminución de la unión plaquetaria, pero la distribución del multímetro de FvW es normal. Tiene un patrón multimérico normal con complemento normal de multímeros de alto peso molecular; lo que erróneamente se diagnostica como tipo 1.

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

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

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gran mayoría de los pacientes con enfermedad de von Willebrand tiene un desorden hemorrágico leve; sin embargo, una hemorragia grave puede presentarse con procedimientos invasivos o trauma. El sangrado mucocutáneo es la manifestación más común en pacientes con EvW tipo 1: epistaxis (60%); hematomas (40%); sangrados menstruales profusos (35%). La menorragia podría ser la única manifestación de sangrado, por ende, es importante hacer

una evaluación detallada del historial menstrual de la paciente; gingivorragia (35%) y sangrado gastrointestinal (10%). El sangrado grave se observa en los pacientes con el tipo 3, y por la trombocitopenia en el tipo 2B.

## DIAGNÓSTICO

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

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

**Sangrado mucocutáneo.** Muchos de los síntomas observados en la EvW también ocurren con frecuencia en la población normal. Por lo tanto, si bien un historial clínico estándar podría identificar a pacientes con una predisposición hemorrágica, ahora están disponibles cuestionarios de puntuación validados y relativamente cortos que podrían facilitar la identificación y clasificación de personas potencialmente propensas al sangrado, llamadas escala de valoración del sangrado (EVS). Existen 2 escalas validadas en la EVW: la escala condensada de marcadores clínicos y moleculares de la EVW tipo 1 (MCMDM-1) y la escala de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). Ambas EVS evalúan el sangrado en varios dominios específicos, que incluyen menorragia, sangrado cutáneo y sangrado posoperatorio. La EVS-ISTH es más sensible en la detección de menorragia porque incluye en la evaluación la presencia de coágulos, sangrado que traspasa la ropa, frecuencia del cambio de la toalla sanitaria y la duración de los síntomas. Por ello los autores utilizan la escala EVS-ISTH en la evaluación inicial de pacientes referidos con posible FvW bajo.

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

**Análisis de laboratorio.** La evaluación de laboratorio en la EvW se basa en determinar los niveles cuantitativos y cualitativos del FvW y del FVIII. Estos análisis se dividen en pruebas orientadoras, confirmatorias y clasificadoras:

- **Orientadoras.** Contaje plaquetario, tiempo de sangría, TTPa, TP y TT.
- **Confirmatorias.** FVIII: coagulante (C) FvW: antigénico (Ag), cofactor de ristocetina (FvW: Rco), FvW: afinidad al colágeno (CB) y agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA).
- **Clasificadoras.** Estructura multimérica del FvW, la proporción entre FvW: Rco/FvW: Ag y FvW: CB/FvW: Ag, FvW: FVIIIb, FvW: plaquetario, patrón de respuesta a desmopresina (DDAVP), FvW: AgII (pro péptido) y métodos de genética molecular (**TABLA 37**).

**TABLA 37.** Resultados de laboratorio en los diferentes tipos de EvW.

|                                     | Tipo 1     | Tipo 2A                 | Tipo 2B    | Tipo 2M    | Tipo 2N    | Tipo 3     |
|-------------------------------------|------------|-------------------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>FvW: Ag</b>                      | ↓o↓↓       | Ausente<br>(<0,05 U/mL) | ↓          | ↓          | ↓          | Normal o ↓ |
| <b>FvW: RCo</b>                     | ↓o ↓↓      | ausente<br>(<0,05 U/mL) | ↓↓ o ↓↓↓   | ↓↓         | ↓↓         | Normal o ↓ |
| <b>FVIII:C</b>                      | Normal o ↓ | 0,01-0,10 U/mL          | Normal o ↓ | Normal o ↓ | Normal o ↓ | ↓↓ o ↓↓↓   |
| <b>Relación FvW:<br/>RCo/FvW:Ag</b> | >0,6       | No es útil              | <0,6       | <0,6       | <0,6       | >0,6       |
| <b>Múltímeros</b>                   | Normal     | Ausente                 | PMAPM y PI | PMAPM      | Normal     | Normal     |

↓: levemente reducido ↓↓: moderadamente reducido ↓↓↓: gravemente reducido. PMAPM: pérdida de múltímeros de alto peso molecular. PI: pérdida de múltímero de peso intermedio

## TRATAMIENTO

En la elección del tratamiento se consideran varios factores, a saber: el tipo EvW, el nivel del FVIII y FvW, historia previa de sangrado, naturaleza del sangrado, respuesta previa al DDVAP y la presencia de inhibidores, por lo cual es importante diagnosticar correctamente la EvW desde su inicio. El tratamiento de la EvW comienza con procedimientos locales para detener o disminuir el sangrado, por ej., morder una gasa en caso de sangrado de un alveolo dental, taponamiento nasal en caso de epistaxis. Continuar si es necesario con fármacos que ayuden de manera indirecta a la hemostasia; por ej., antifibrinolíticos y otros que aumentan directamente los niveles plasmáticos del FvW y del FVIII (desmopresina y concentrado de FVIII). La selección del tratamiento de la enfermedad de von Willebrand depende de una buena clasificación y su principal objetivo es corregir el defecto de la coagulación para producir una hemostasia efectiva.

**Desmopresina.** Es el tratamiento de elección para el tipo 1; normaliza o reduce el tiempo de sangría, aunque su uso repetido, en corto tiempo produce taquifilaxia (disminución o pérdida de la respuesta), debido a la disminución de los depósitos endoteliales de FvW. Los efectos secundarios más frecuentes son erupción facial, cefalea, hipotensión arterial y taquicardia. El tipo 2A también tiene una respuesta adecuada con el uso de desmopresina. La dosis es 0,3 mg/kg en 50 mL solución fisiológica IV en 30 minutos; por lo general, la elevación máxima del FvW y del factor VIII se observa en 30-60 minutos; aumenta 2-4 y 3-6 veces los niveles plasmáticos basales de FvW y del factor VIII respectivamente y se mantienen por más de 6 horas. También puede ser administrada vía SC a igual dosis, pero el pico máximo de la respuesta es más lento. En el tipo 2N la desmopresina puede servir, pero se debe usar concentrado de factor VIII que contenga FvW. En el tipo 2B el uso de desmopresina exagera la trombocitopenia y está contraindicada, por lo que se debe usar concentrado de factor VIII que contenga FvW. De la misma manera, en el tipo 2M no hay respuesta a la desmopresina, por lo que también se debe usar concentrado de FVIII que contenga FvW. En el tipo 3 se debe usar concentrado de FVIII que contenga FvW con múltímeros de alto peso molecular. El cálculo de la dosis de FVIII que contenga FvW es similar al cálculo para los pacientes con hemofilia A.

**Concentrados de FvW/FVIII.** Los concentrados derivados del plasma están indicados en pacientes que no responden a la desmopresina, que requieran hemostasia mayor o mantener el efecto hemostático por al menos 2 a 3 días. Los productos que contienen FvW inicialmente se prescribieron para el tratamiento de la hemofilia, y la cantidad de FvW dependía, en gran medida, del proceso de purificación de cada producto. Existen concentrados puros de FvW que aumentan inmediatamente los niveles de esta molécula sin incremento inmediato del FVIII; se prefieren estos para procedimientos programados. Para los sangrados graves o intervenciones de urgencia es necesario aplicar concentrados duales que contienen ambos factores. Es necesario familiarizarse con los diferentes coeficientes de los productos disponibles y basar la elección en los niveles basales del paciente. La elección del compuesto se basa en la cantidad de FvW y de FVIII. En situaciones de hemorragia grave se prefieren agentes con mayor cantidad de FVIII seguidos de mantenimiento con compuestos con alta cantidad de FvW (preparados recombinantes de FvW). Existen varios productos disponibles que contienen FvW en alta concentración:

- **Concentrados de FVIII de “pureza intermedia”:** Humate-P®.
- **Concentrados de FvW** más altamente purificados; se pasteurizan o se tratan con detergentes solventes para reducir el riesgo de transmisión de virus: Alphanate®, Fanhdi®, Wilfactin®.
- **FvW humano recombinante**, que contiene un espectro completo de multímeros de FvW: -vendi®.

La dosis y la frecuencia de administración se deciden de acuerdo al peso del paciente, el tipo y la gravedad de los sangrados o intervención quirúrgica y la función de control de los parámetros clínicos y analíticos pertinentes. En general, el objetivo es mantener la actividad del FVIII y el FvW (medido como actividad del cofactor de ristocetina-FvW:RCo) entre el 50% y el 100% para hemorragias graves o cirugía mayor. La infusión de 20-50 UI/kg de actividad del cofactor de ristocetina eleva la concentración plasmática a un 50% y 100%, o 0,7 U/mL (70%); se administra cada 12 a 24 horas. Una dosis de carga de 50 a 80 UI/kg se usa al comienzo del tratamiento para asegurar que se alcance el nivel deseado.

**Terapias coadyuvantes.** Algunas situaciones ameritan adicionar agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico o el ácido epsilonaminocaproico. Están indicados como terapia coadyuvante en situaciones de hemorragia leve a moderada, procedimientos dentales, sangrado menstrual excesivo y epistaxis.

**Profilaxis.** Actualmente, no existe consenso de las indicaciones para dar profilaxis a los pacientes con EvW. Se han desarrollado múltiples estudios en su mayoría en el marco de *The von Willebrand Disease Prophylaxis Network*. Los estudios realizados han demostrado que la administración de concentrado de FvW ristocetina en dosis que varían entre 39 a 60 U FvW. Rco/kg a largo plazo, logra reducir eventos hemorrágicos (epistaxis, hemartrosis, sangrados gastrointestinales) y mejora la calidad de vida; además, disminuye el tiempo de estancia hospitalaria y el ausentismo escolar.

## Embarazo y EvW

El embarazo en mujeres con EvW es un reactante de fase aguda, la síntesis de la proteína se incrementa durante el embarazo hasta llegar a concentraciones >3,0 U/mL al término de la gestación

en una mujer normal. Si bien las concentraciones no se incrementan tanto como en personas normales, en la EvW tipo I las concentraciones de la proteína a menudo se incrementan hasta ubicarse dentro del rango normal. Con el objetivo de garantizar una atención periparto ideal, deberían medirse las concentraciones de FvW y FVIII durante el tercer trimestre del embarazo a fin de prepararse para una posible anestesia epidural y un parto seguro. Luego del parto, las concentraciones de FvW disminuyen rápidamente, y debería advertirse a todas las mujeres con EvW acerca de la posibilidad de padecer una hemorragia posparto primaria (como pérdida de sangre  $\geq 500$  mL dentro de las 24 horas posteriores al parto) o secundaria (sangrado excesivo entre las 24 horas y las 12 semanas posparto).

## Bibliografía

- Baronciani L, Goodeve A, Peyvandi F. Molecular diagnosis of von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2017; 23(2): 188-97.
- Echahdi H, El Hasbaoui B, El Khorassani M, Agadr A, Khattab M. Von Willebrand's disease: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2017; 27: 1-7.
- Foot J, Schneppenheim R, Lenting PJ, Aponte-Santamaría C, Kolšek K, Gräter F, et al. Structure and dynamics of the platelet integrin-binding C4 domain of von Willebrand factor. *Blood*. 2019; 133(4): 366-76.
- Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, Germini F. Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med*. 2019; 171(8): 540-546.
- Horava SD, Peppas NA. Recent advances in hemophilia B therapy. *Drug Deliv and Transl Res*. 2017; 7(3): 1-13.
- Karin P. M. van Galen, Roseline d'Oiron, Paula James, Rezan Abdul-Kadir, Peter A. Kouides, Roshni Kulkarni, et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2021; 19: 1883-1887.
- Kenet G, Chambost H, Male C, Halimeh S, Lambert T, Li Y, Seifert W, Santagostino E. Long-term safety and efficacy of recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in previously treated pediatric patients with Hemophilia B: results from a Phase 3b Extension Study. *Thromb Haemost*. 2020; 120(4): 599-606.
- Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV, Staber JM, Kulkarni R, Ragni MV. BIVV001 fusion protein as factor VIII replacement therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020; 383(11): 1018-1027.
- Lalezari S, Reding MT, Pabinger I, Holme PA, Negrier C, Chalasani P, Shin HJ, Wang M, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. BAY 94-9027 prophylaxis is efficacious and well tolerated for up to >5 years with extended dosing intervals: PROTECT VIII extension interim results. *Haemophilia*. 2019; 25(6): 1011-1019.
- Lambert T, Morfini M, Zupančić-Šalek S, Santagostino E. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol*. 2019; 102(2): 111-122.
- Lavin M, O'Donnell JS. How I treat low von Willebrand factor levels. *Blood*. 2019; 133(1): 795-804.
- Ng CJ, Di Paola J. Von Willebrand disease: diagnostic strategies and treatment options. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65(3): 527-41.
- Pratima Chowdary. Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia. *International Journal of Hematology*. 2020; 111: 42-50.
- Ruiz S. Arlette. Modern treatment of hemophilia and development of innovatives therapies. *Invest Clin* 2021; 62(1): 73-95.

- Swystun LL, Ogiwara K, Rawley O, Brown C, Georgescu I, Hopman, et al. Genetic determinants of VWF clearance and FVIII binding modify FVIII pharmacokinetics in pediatric hemophilia A patients. *Blood*. 2019; 134(11): 880-891.
- Seth Chhabra E, Liu T, Kulman J, Patarroyo- White S, Yang B, Lu Q, Drager D, et al. BIVV001, a new class of factor VIII replacement for hemophilia a that is independent of von Willebrand factor in primates and mice. *Blood*. 2020; 135(17): 1484-1496.
- Tovar S. Catherin, Salazar R Alexander, Rumbo José A, Sierra María M, Ithzayana M. Perpiñán, Zarante M. Ignacio. What recent advances are there in the understanding, diagnosis and treatment of von Willebrand disease? A literature review. *Universitas Médica*. 2020; 61(2): 1-15.
- World Health Organization. 2019. Definition of regional groupings. [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/definition\\_regions/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/definition_regions/en/). Consultado el 10 de marzo de 2019.



## CAPÍTULO 12

# SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

CARLOS MENDOZA-GAVIRIA

### INTRODUCCIÓN

El síndrome mielodisplásico (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas clonales de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizado por citopenia, displasia (en uno o más de los linajes celulares mieloides), hematopoyesis ineficaz, anomalías genéticas recurrentes y mayor riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda (LMA). La clasificación de los SMD según la OMS, se basa en la incorporación de características clínicas, alteraciones morfológicas en sangre periférica, MO y análisis citogenético. El SMD ocurre por lo general en adultos mayores de 70 años y predomina en el sexo masculino. En general, la incidencia anual es de 3 a 5 casos por 100.000 habitantes (no corregido por edad), al menos 20 casos por cada 100.000 personas con edad mayor de 70 años. Tomando en cuenta el subregistro de esta enfermedad en la mayoría de los sistemas de registros de cáncer, la incidencia real (anual) de pacientes  $\geq 65$  años, es alrededor de 75 casos por 100.000 habitantes.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes que presentan síntomas son consecuencia de las citopenias. Muchos pacientes tienen anemia sintomática, y es la fatiga el síntoma más frecuente; son menos comunes los atribuibles a la neutropenia (aumento del riesgo de infecciones o procesos infecciosos recurrentes) o trombocitopenia (riesgo de eventos hemorrágicos). Cerca de un tercio de las personas con SMD son dependientes de las transfusiones (concentrados de glóbulos rojos), para el momento del diagnóstico. La organomegalia es infrecuente.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se fundamenta en la presencia de una o varias citopenias, hallazgos morfológicos de displasia mieloide en la sangre, MO y en la determinación de alteraciones cromosómicas por estudios citogenéticos convencionales (cariotipo) e hibridación fluorescente *in situ* (del inglés, *fluorescence in situ hybridization* o FISH). La clasificación morfológica de los SMD, propuesta por la OMS principalmente se basa en el porcentaje de blastos mieloides en la MO y sangre periférica, el tipo y grado de displasia y el porcentaje de sideroblastos en anillo. Para el diagnóstico de SMD se requiere corroborar la citopenia al menos, en un linaje celular de estirpe mieloide. Los límites establecidos en el Sistema internacional de puntuación pronóstica (*International*

*Prognostic Scoring System* o IPSS) para SMD son: hemoglobina <10 g/dL, recuento de plaquetas <100 x 10<sup>9</sup>/L y neutrófilos <1,8 x 10<sup>9</sup>/L. Puede ocurrir trombocitosis en el SMD con deleción del brazo largo del cromosoma 5 o con inversión del cromosoma 3.

El diagnóstico de SMD es casi exclusivamente morfológico. La característica histológica del SMD son los cambios displásicos en uno o más elementos celulares de la línea mieloide, observados en el frotis de sangre periférica y MO, con tinciones habituales o rutinarias (coloraciones panópticas tipo Romanovsky) y coloraciones especiales o citoquímicas, como: núcleos en formación, puentes internucleares, cariorrexis, células multinucleadas, cambios nucleares megaloblastoides, sideroblastos en anillo (coloración azul de Prusia), vacuolización citoplasmática, positividad citoplasmática para la coloración citoquímica con ácido peryódico de Schiff (PAS), granulocitos pequeños o inusualmente grandes, hiposegmentación nuclear en los granulocitos (anormalidad pseudo Pelger-Huët), hipersegmentación nuclear, disminución en la granularidad citoplasmática o agranularidad, gránulos pseudo Chédiak-Higashi, cuerpos de Döhle, cuerpos de Auer, macroplaquetas o fragmentos de proplaquetas (prolongaciones de los megacariocitos en sangre periférica), micromegacariocitos, núcleos de los megacariocitos hipolobulados y megacariocitos multinucleados. Adicionalmente a estos cambios displásicos, habitualmente la MO de los pacientes con SMD es hiper celular, con citopenias en sangre periférica, que es la expresión morfológica de hematopoyesis ineficaz. La displasia puede ir acompañada de aumento de mieloblastos en sangre o MO, pero el porcentaje será siempre ≤20%, (umbral requerido para el diagnóstico de LMA). Las anomalías citogenéticas recurrentes están presentes en el 40%-50% de los casos con SMD, mientras que las mutaciones genéticas somáticas adquiridas se ven en la gran mayoría de los casos con SMD, en el momento del diagnóstico.

## Clasificación (OMS)

- **SMD con displasia de un solo linaje celular.**
- **SMD con sideroblastos de anillo (SMD-SA):**
  - SMD-SA y displasia de un solo linaje celular.
  - SMD-SA y displasia de múltiples linajes celulares.
- **SMD con displasia multilinaje:**
  - SMD con exceso de blastos – 1 (SMD-EB – 1).
  - SMD con exceso de blastos – 2 (SMD-EB – 2).
  - SMD asociado con del (5q) aislada.
  - SMD, inclasificable (SMD-I).
  - Citopenia refractaria de la infancia.
- **Neoplasias mieloides con predisposición de la línea germinal:**
  - Sin trastorno preexistente o disfunción orgánica: mutación de la línea germinal DDX41.
  - Trastorno plaquetario preexistente: mutación de la línea germinal RUNX1, ANKRD26 o ETV6.
  - Otras disfunciones orgánicas: mutación de la línea germinal GATA2; síndromes asociados con insuficiencia de la MO, trastornos de la biología de los telómeros o síndrome de Down.

- SMD relacionado con la terapia (SMD-t).

También incluye una variedad de neoplasias heterogéneas que comparten características de SMD y neoplasias mieloproliferativas. Estos “síndromes superpuestos” se incluyen en la clasificación “neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas” (SMD/NMP) y comprenden las siguientes:

- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC-1 y LMMC-2).
- Leucemia mioide crónica atípica (LMCa), BCR-ABL negativo.
- Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ).
- SMD/NMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T).
- SMD/NMP inclasificable.

Los criterios diagnósticos para SMD, propuestos por la OMS y aceptados, se resumen en la **TABLA 38**.

**TABLA 38.** Criterios diagnósticos para SMD (OMS).

| SMD   | Nº linajes celulares displásicos | Nº citopenias <sup>a</sup> | SA (% en MO)        | Blastos MO y SP                      | Cariotipo   |
|---|----------------------------------|----------------------------|---------------------|--------------------------------------|---|
| SMD con displasia de una sola línea celular       | 1                                | 1 – 2                      | <15/<5 <sup>b</sup> | MO <5%, SP <1%, sin bastones de Auer | Cualquiera, a menos que cumpla con todos los criterios para SMD con del(5q) aislado |
| SMD con displasia multilineaje                    | 2 – 3                            | 1 – 3                      | <15/<5 <sup>b</sup> | MO <5%, SP <1%, sin bastones de Auer | Cualquiera, a menos que cumpla con todos los criterios para SMD con del(5q) aislado |
| <b>SMD-SA:</b>                                    |                                  |                            |                     |                                      |   |
| SMD-SA y displasia de un solo linaje celular      | 1                                | 1 – 2                      | ≥15/≥5 <sup>b</sup> | MO <5%, SP <1%, sin bastones de Auer | Cualquiera, a menos que cumpla con todos los criterios para SMD con del(5q) aislado |
| SMD-SA y displasia de múltiples linajes celulares | 2 – 3                            | 1 – 3                      | ≥15/≥5 <sup>b</sup> | MO <5%, SP <1%, sin bastones de Auer | Cualquiera, a menos que cumpla con todos los criterios para SMD con del(5q) aislado |

| SMD                                     | Nº linajes celulares displásicos | Nº citopenias | SA (% en MO)           | Blastos MO y SP   | Cariotipo   |
|---|----------------------------------|---------------|------------------------|---|---|
| <b>SMD-EB:</b>                          |                                  |               |                        |   |   |
| SMD con exceso de blastos – 1           | 1 – 3                            | 1 – 3         | Ninguno/<br>cualquiera | MO 5-9% o SP 2-4%, MO <10% y SP <5%, sin bastones de Auer | Cualquiera  |
| SMD con exceso de blastos – 2           | 1 – 3                            | 1 – 3         | Ninguno/<br>cualquiera | MO 10-19% o SP 5-19%, o cuerpos de Auer, MO y SP <20%     | Cualquiera  |
| SMD asociado con del(5q) aislada        | 1 – 3                            | 1 – 2         | Ninguno/<br>cualquiera | MO <5%, SP <1%, sin bastones de Auer                      | del(5q) o alguna otra anomalía adicional, excepto pérdida del cromosoma 7 o del(7q) |
| <b>SMD inclasificable (SMD-I):</b>      |                                  |               |                        |   |   |
| con 1% de blastos                       | 1 – 3                            | 1 – 3         | Ninguno/<br>cualquiera | MO <5%, SP = 1% <sup>c</sup> , sin cuerpos de Auer        | Cualquiera  |
| con displasia de una sola línea celular | 1                                | 3             | Ninguno/<br>cualquiera | MO <5%, SP <1%, sin cuerpos de Auer                       | Cualquiera  |
| con base en anomalías citogenéticas     | 0                                | 1 – 3         | <15% <sup>d</sup>      | MO <5%, SP <1%, sin cuerpos de Auer                       | SMD que dependerá de la anomalía citogenética                                       |

SMD: síndrome mielodisplásico; SA: sideroblastos en anillo; MO: médula ósea; SP: sangre periférica; SMD-SA: síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo; SMD-EB: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos; SMD del(5q): síndrome mielodisplásico con deleción aislada del brazo largo del cromosoma 5; SMD-I: síndrome mielodisplásico inclasificable o no clasificable. Citopenias definida como: cifra de hemoglobina <10 g/dL, cuenta plaquetaria <100 x 10<sup>9</sup>/L y cuenta absoluta de neutrófilos <1,8 x 10<sup>9</sup>/L. <sup>b</sup> Si está presente la mutación SF3B1: subunidad 1 del factor de empalme 3b. <sup>c</sup> 1% de blastos en sangre periférica, contados en dos (2) ocasiones distintas. <sup>d</sup> Casos con ≥15% de sideroblastos en anillo, con displasia eritroide, son clasificados como SMS-SA con displasia de un solo linaje celular.

## Sistemas pronósticos

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

Sistema internacional de puntuación pronóstica (SIPP) (*International Prognostic Scoring System* o IPSS). Los criterios que se toman en cuenta para el cálculo del IPSS se muestran en la **TABLA 39**.

**TABLA 39.** Criterios para el cálculo del IPSS.

| Blastos en MO (%) | Cariotipo  | Citopenias  |
|-------------------|--|---|
| 0 – 2             | <i>Muy bueno:</i> -Y, del(11q)   | 0 – 1   |
| 2 – 5             | <i>Bueno:</i> normal, del(5q), del(12p), del(20q),<br>incluyendo doble del(5q)                                 | 2 – 3   |
|                   | Intermedio: del(7q), +8, +19, inv(17q),<br>o cualquier otro clon independiente                                 | Profundidad de las citopenias en<br>puntos de corte clínicamente y<br>estadísticamente relevantes, en lugar<br>de simplemente el número de estas<br>alteraciones; y modificación del punto<br>de corte de la cuenta absoluta de<br>neutrófilos: |
| 6 – 10            | o solo o doble   |   |
| 11 – 20           | <i>Pobre:</i> -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), incluyendo<br>doble -7/del(7q), cariotipo complejo: 3<br>anormalidades | 0,8 × 10 <sup>9</sup> /L  |
| 21 – 29           | <i>Muy pobre:</i> cariotipo complejo con<br>más de 3 anormalidades   | 1,8 × 10 <sup>9</sup> /L  |

### IPSS revisado (IPSS-R)

El IPSS ha sido recientemente revisado por los miembros del Grupo de Trabajo Internacional para la determinación de Pronóstico en los SMD (IWG-PM). Los autores proponen un nuevo modelo, en el que se definen cinco grupos de riesgo: muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto; a diferencia del precedente que los agrupaba en tres categorías. El IPSS-R es de fácil aplicación debido a que incluye variables accesibles y muestran una buena reproducibilidad en la diferenciación de los diversos grupos de riesgo en la población.

Las variables adicionales sugeridas para proporcionar información de pronóstico en SMD incluyen lactato deshidrogenasa sérica (LDH), ferritina,  $\beta$ -2-microglobulina, fibrosis medular, comorbilidades del paciente y estado funcional. El IPSS-R se señala en la **TABLA 40**.

En pacientes con SMD, para el diagnóstico, pronóstico y decisiones terapéuticas, es fundamental conocer las alteraciones cromosómicas y genéticas asociadas con este grupo de enfermedades hematológicas neoplásicas. Las alteraciones genéticas más frecuentes en SMD se describen en la **TABLA 41** y en su leyenda (abreviaturas).

La utilidad diagnóstica del inmunofenotipo de la MO y sangre periférica por citometría de flujo, aún no es aceptada como un estándar para la caracterización y clasificación de los SMD. Sin embargo, favorece la determinación de blastos mieloides y el asincronismo en la expresión antigénica de precursores mieloides. No es un estudio obligatorio. Sin embargo, se han publicado estudios en los que la expresión de mieloperoxidasa de neutrófilos en la sangre, determinada por citometría de flujo podría obviar la necesidad del aspirado de MO en 29%-35% de los casos con SMD, debido a la confirmación de un coeficiente de variación robusto inferior a 30%, con 100% de sensibilidad y estimaciones del valor predictivo de 100%.

**TABLA 40.** Cálculo del IPSS-R.

| Parámetro                      | Categoría y puntuación asociada |   |                               |  |                |
|--------------------------------|---------------------------------|---|-------------------------------|--|----------------|
| Grupo de riesgo citogenético   | Muy bueno<br>0                  | Bueno<br>1                                | Intermedio<br>2               | Pobre<br>3                                   | Muy pobre<br>4 |
| Blastos en médula ósea         | ≤2%<br>0                        | >2% – <5%<br>1                            | >5% – <10%<br>2               | >10%<br>3                                    | –              |
| Hemoglobina                    | ≥10 g/dL<br>0                   | 8 – 10 g/dL<br>1                          | <8 g/dL<br>1,5                | –  | –              |
| Cuenta absoluta de neutrófilos | ≥0,8 x 10 <sup>9</sup> /L<br>0  | <0,8 x 10 <sup>9</sup> /L<br>0,5          | –                             | –  | –              |
| Cuenta plaquetaria             | ≥100 x 10 <sup>9</sup> /L<br>0  | 50-100 x 10 <sup>9</sup> /L<br>0,5        | <50 x 10 <sup>9</sup> /L<br>1 | –  | –              |
| Grupo de riesgo                | Puntuación total                | Proporción de pacientes por categoría (%) | Sobrevida media (años)        | Tiempo hasta la progresión hacia LMA* (años) |                |
| Muy bajo                       | 0 – 1                           | 19  | 8,8                           | No alcanzado                                 |                |
| Bajo                           | 1,5 – 3                         | 38  | 5,3                           | 10,8   |                |
| Intermedio                     | 3,5 – 4,5                       | 20  | 3,0                           | 3,2  |                |
| Alto                           | 5 – 6                           | 13  | 1,5                           | 1,4  |                |
| Muy alto                       | >6                              | 10  | 0,8                           | 0,7  |                |

\*LMA: leucemia mieloblástica aguda

**TABLA 41.** Genes mutados de manera recurrente en SMD primarios y secundarios.

| Vía/función               | Denominación del gen  |
|---------------------------|---|
| Metilación del ADN        | TET2, DNMT3A, IDH1, IDH2  |
| Modificación de histonas  | ASXL1, KMT2, EZH2, SUZ12, JARID2, KDM6A, PHF6, EED, EP300       |
| Empalme de ARN            | SF3B1, SRSF2, U2AF1, U2AF2, ZRSR2, SF1, PRPF8, LUC7L2, DDX41    |
| Complejo de cohesina      | STAG2, RAD21, SMC3, SMC1A                                       |
| Factores de transcripción | RUNX1, ETV6, GATA2, CUX1, IRF1, CEBPA, BCOR                     |
| Transducción de señal     | PTPN11, NF1, NRAS, KRAS, JAK2, MPL, KIT, FLT3, CALR, CSF3R, CBL |
| Vía p53                   | TP53, PPM1D   |
| Reparación del ADN        | ATM, FANCA-L, BRCA2, RAD51                                      |
| Otros                     | NPM1, SETBP1, WT1   |

TET2: translocación diez-once 2; DNMT3A: ADN metiltransferasa 3 alfa; IDH1/2: isocitrato deshidrogenasa 1 y 2; ASXL1: regulador transcripcional 1 de ASXL; KMT2: histona-lisina-N-metiltransferasa; EZH2: potenciador de homólogo 2 de zeste; SUZ12: subunidad del complejo represivo polycomb 2; JARID2: jumonji, dominio interactivo rico en AT 2; KDM6A: lisina desmetilasa 6A; PHF6: proteína de dedo de homeodominio vegetal (PHD) 6; EED: proteína del desarrollo del ectodermo embrionario; EP300: proteína de unión a E1A P300; SF3B1: subunidad 1 del factor de empalme 3b; SRSF2: factor de empalme 2 rico en serina/arginina; U2F1/2:

factor auxiliar 1/2 de ARN nuclear pequeño U2; ZRSR2: dedo de zinc tipo CCCH, motivo de unión a ARN y rico en serina/arginina 2; SF1: factor de empalme 1; PRPF8: factor 8 del procesamiento previo al ARNm; LUC7L2: LUC7 similar 2, factor de corte y empalme pre-ARNm; DDX41: helicasa 41 de caja muerta; STAG2: antígeno estromal 2; RAD21: componente del complejo de cohesina RAD21; SMC3: mantenimiento estructural de los cromosomas 3; SMC1A: mantenimiento estructural de los cromosomas 1A; RUNX1: factor de transcripción 1 de la familia del factor de transcripción relacionado con Runt (RUNX); ETV6: factor de transcripción variante de ETS 6; GATA2: proteína de unión a GATA 2; CUX1: proteína homeobox cortada 1; IRF1: factor regulador de interferón 1; CEBPA: proteína alfa del enlace potenciador CCAAT; BCOR: co-represor de BCL6; PTPN11: no receptor tipo 11 de la proteína fosfatasa de tirosina; NF1: neurofibromina; NRAS: proto-oncogen NRAS, GTPasa; KRAS: proto-oncogen KRAS; JAK2: Janus cinasa 2; MPL: proto-oncogén MPL; KIT: receptor tirosina cinasa del proto-oncogén KIT; FLT3: tirosina cinasa 3 similar a FMS; CALR: calreticulina; CSF3R: receptor del factor 3 estimulante de colonias; PTPN11: proteína tirosina no receptor de fosfatasa tipo 11; NRAS: homólogo del oncogén viral del neuroblastoma RAS; CBL: proto-oncogén Cbl; TP53: proteína tumoral 53; PPM1D: proteína fosfatasa, 1D dependiente de  $Mg^{2+}/Mn^{2+}$ ; ATM: ataxia telangiectasia mutado; FANCA-L: grupo de complemento de la anemia de Fanconi; RAD51: recombinasa RAD51; BRCA2: proteína de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 2; NPM1: nucleofosmina 1; SETBP1: proteína 1 SET vinculante; WT1: gen del tumor de Wilms.

## TRATAMIENTO

Hay que tener presente dos premisas importantes para el tratamiento de los pacientes con SMD: 1) la reserva de células progenitoras hematopoyéticas normales declina con la edad, por tanto, los pacientes con enfermedad avanzada e inicio tardío tienen muy poca reserva medular; y 2) la evolución clínica es diferente en cada paciente, por lo que es importante evaluar los factores pronósticos de manera individual. Los objetivos del tratamiento del SMD son:

1. Mantener la hematopoyesis residual para orientar una adecuada terapia.
2. Estimular los progenitores hematopoyéticos residuales normales o mejorar la eficacia de la hematopoyesis mielodisplásica.
3. Erradicar el clon mielodisplásico y restaurar la hematopoyesis normal.

A continuación veremos las alternativas terapéuticas de los SMD, dependiendo del grupo de riesgo, a saber:

### SMD de bajo riesgo (SMD-BR)

**Factores de crecimiento hematopoyético.** La anemia es el síntoma más común en pacientes con SMD-BR y se trata de manera sintomática según los factores individuales del paciente. El uso de factores estimulantes de la eritropoyesis es el estándar de tratamiento para pacientes con niveles séricos de eritropoyetina por debajo de 200 U/L, no así, con niveles séricos más elevados. Otros predictores de una mayor probabilidad de respuesta a estos factores estimulantes incluyen puntuaciones bajas en el IPSS, duración corta de la enfermedad y un menor porcentaje de blastos en la MO. Si bien se ha demostrado que los factores estimulantes de la eritropoyesis mejoran la calidad de vida, el tratamiento combinado de estos factores con el factor estimulante de colonias de granulocitos puede ser más efectivo que la monoterapia con factores estimulantes de la eritropoyesis; además, la respuestas a estos factores son transitorias, con una duración media de respuesta de 11 a 23 meses. No obstante, muchos pacientes eventualmente se volverán dependientes de la transfusión de glóbulos rojos, siendo necesario medidas terapéuticas adicionales, como la quelación del hierro con deferasirox, para preservar la función cardíaca, hepática y endocrina. Se ha demostrado en estudios clínicos que en el 5%-15% de los pacientes con SMD y del (5q), el agente inmunomodulador lenalidomida conduce a una



independencia transfusional con concentrados de glóbulos rojos en el 67% de los pacientes, y el 45% logra una respuesta citogenética completa. Sin embargo, la neutropenia y la trombocitopenia secundarias al uso de lenalidomida, pueden tener efectos limitantes de la dosis y del tratamiento que se han notificado hasta en el 55% y el 44% de los pacientes, respectivamente. No pareciera haber algún beneficio en la sobrevida global con lenalidomida, pero los pacientes que alcanzan independencia transfusional con concentrados de glóbulos rojos durante al menos 8 semanas, experimentan una reducción en el riesgo relativo de progresión a LMA y muerte. Los pacientes con SMD dependientes de transfusión sin del (5q) también parecen beneficiarse con lenalidomida con o sin factores estimulantes de la eritropoyesis, en términos de independencia transfusional con concentrados de glóbulos rojos, aunque en menor proporción. No obstante, el uso de lenalidomida incluye una menor tasa de respuesta en pacientes con mutaciones TP53 y en pacientes SMD-BR que no son dependientes de transfusiones.

**Luspatercept.** Es un bloqueador del receptor de activina, que interfiere con la señalización a través de la vía del factor de crecimiento transformador beta (FCT $\beta$ ), que se ha asociado con eritropoyesis ineficaz en SMD y está aprobado por la FDA para pacientes refractarios a factores estimulantes de la eritropoyesis, dependientes de transfusiones en SMD con sideroblastos en anillo o SMD con sideroblastos en anillo en transformación.

**Terapia inmunosupresora.** La ciclosporina A y la globulina anti-timocito parecen ser una terapia eficaz para la anemia en pacientes seleccionados con SMD-BR. Se han informado tasas de respuesta ligeramente más altas en varios regímenes de terapia inmunosupresora con la combinación de globulina anti-timocito + ciclosporina. Sin embargo, los datos sobre los biomarcadores que predicen la respuesta a la terapia inmunosupresora son contradictorios; pero la Red Nacional Integral de Cáncer de EE. UU. (*National Comprehensive Cancer Network*) recomienda que los pacientes  $\leq 60$  años, con  $\leq 5\%$  de blastos en MO, MO hipocelular, clones de hemoglobinuria paroxística nocturna o clones con STAT-3 mutado, deben ser considerados para recibir terapia inmunosupresora.

La neutropenia y la trombocitopenia ocurren en el 15%-20% y el 50% de los pacientes con SMD, respectivamente. Se puede considerar el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos para pacientes seleccionados con neutropenia, en el contexto de infecciones recurrentes. Los miméticos de trombopoyetina eltrombopag, romiplostim y avatrombopag se han evaluado en varios ensayos clínicos y han producido respuestas plaquetarias en el 46%-61% de los pacientes, con una reducción de los episodios de sangrado, sin aumento de la tasa de transformación hacia LMA.

Los ensayos recientes se han centrado especialmente en el eltrombopag, solo o en combinación con el agente hipometilante del ADN, 5-azacitidina. Los resultados con el uso de miméticos de trombopoyetina, especialmente eltrombopag son contradictorios, por lo que estos fármacos aún no han sido aprobados para el tratamiento de la trombocitopenia en SMD; de manera que son necesarios ensayos clínicos adicionales.

**Agentes hipometilantes (AHM).** Azacitidina y decitabina solo están aprobados en los EE. UU., pero no en Europa para el tratamiento de pacientes con SMD-BR y se ha reportado que logran tasas de independencia transfusional con concentrados de glóbulos rojos del 16%-32%

y respuestas citogenéticas alrededor de 61% de los pacientes en los ensayos clínicos. Sin embargo, están reservados como terapia de segunda línea, en especial para pacientes jóvenes con características genéticas de mayor riesgo.

### **SMD de alto riesgo (SMD-AR)**

Si bien el tratamiento sintomático y la atención de apoyo son el pilar de la terapia para los pacientes con SMD-BR, los pacientes con SMD de mayor riesgo (SMD-AR); es decir, aquellos con IPSS-R >3,5 tienen una probabilidad mayor de progresión hacia LMA y una reducción de la expectativa de vida que justifica un enfoque terapéutico más agresivo.

Al igual que en los pacientes con SMD-BR, el tratamiento de apoyo es sumamente importante y depende de la presencia de citopenias y síntomas, con factores estimulantes de la eritropoyesis, transfusión de hemocomponentes y terapia de quelación de hierro, en especial, la profilaxis antimicrobiana de pacientes neutropénicos, así como también, pacientes con SMD-AR que presentan síntomas de insuficiencia de la MO. Sin embargo, el uso de miméticos de trombopoyetina y factor estimulante de colonias de granulocitos debe considerarse con cautela, debido al peligro latente del aumento en el recuento de blastos y por ende la transformación a LMA, potencialmente acelerada con el uso de estos factores de crecimiento. Si bien se necesitan más datos para una evaluación final, los datos recientes sugieren que los miméticos de trombopoyetina no están relacionados con tasas más altas de LMA.

**Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH).** Sigue siendo la única modalidad terapéutica potencialmente curativa para SMD y debe considerarse para todos los pacientes elegibles con SMD-AR y para SMD-BR con características genéticas adversas como mutaciones en TP53 o cariotipos complejos. Datos recientes del registro de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea ha informado tasas de supervivencia global a 5 y 10 años de 43% y 35%, respectivamente. Sin embargo, la mortalidad sin recaída a los 10 años fue igualmente alta (34%); lo que destaca la necesidad de una selección cuidadosa de los pacientes. Si bien la edad avanzada se ha asociado con tasas más altas de mortalidad peritrasplante, el uso más amplio de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, ha aumentado el número de pacientes elegibles y ha demostrado la seguridad del alo-TCPH en pacientes mayores de 70 años. Sigue siendo discutible el momento óptimo de derivación para alo-TCPH (es decir, antes o después del fracaso de agente hipometilante y el papel de la terapia citorrreductora previa al trasplante con quimioterapia intensiva o un agente hipometilante).

Las recomendaciones generales incluyen la consideración de alo-TCPH en pacientes que no experimentan respuesta terapéutica favorable a los agentes hipometilantes y usar la terapia citorrreductora antes del alo-TCPH, para lograr una cuenta de blastos en la MO <10%; ya que se ha demostrado que un mayor porcentaje de blastos pretrasplante tiene un impacto negativo en los resultados. Sin embargo, es importante considerar que los pacientes con ciertas características genéticas de alto riesgo, como mutaciones en la vía TP53 o RAS, siguen teniendo un alto riesgo de recaída después del trasplante y que la mediana de supervivencia global se ha incrementado en los pacientes con falta de respuesta a los agentes hipometilante, sometidos a alo-TCPH.

**Agentes hipometilantes (5-azacitidina y decitabina).** Siguen siendo el pilar de la terapia de primera línea para la mayoría de los pacientes con SMD-AR. La 5-azacitidina ha sido el único agente que ha demostrado tener un beneficio en la supervivencia global, estadísticamente significativo, en comparación con los tratamientos convencionales (mejor atención de apoyo, dosis bajas de citarabina, quimioterapia intensiva), 5-azacitidina produjo un beneficio de SG de 9,5 meses (24,5 meses frente a 15,0 meses;  $p < 0,001$ ) con una tasa de respuesta global de 51%, pero solo el 17% logró la respuesta completa.

Los predictores de respuesta a los agentes hipometilantes no se han identificado de manera consistente, pero incluyen un mejor estado funcional, ausencia de alteraciones citogenéticas adversas y menor dependencia de las transfusiones; así como mutaciones DNMT3A y TET2. A diferencia de la 5-azacitidina, no se ha demostrado que la decitabina tenga un beneficio en la supervivencia global, pero sí demostró una tasa de respuesta más alta, un tiempo más prolongado de progresión hacia LMA y mejor calidad de vida. Es importante enfatizar que el cumplimiento del esquema con agentes hipometilantes y la terapia después de lograr la respuesta, es fundamental, ya que la interrupción prematura del tratamiento o las interrupciones prolongadas pueden conducir a una pérdida de respuesta al tratamiento.

En un intento por mejorar las tasas de respuesta con los agentes hipometilantes, así como aumentar la comodidad del paciente con la administración oral, se han desarrollado nuevos agentes. La guadecitabina es un análogo de la decitabina que es resistente a la degradación por la *citidina desaminasa* y, por tanto, puede provocar una exposición prolongada y efectos epigenéticos más sostenidos.

**ASTX727.** Es un análogo de decitabina oral que combina decitabina con cedazuridina, un inhibidor de la *citidina desaminasa*, que impide la degradación de la decitabina en el tracto gastrointestinal y aumenta su biodisponibilidad. En un ensayo cruzado aleatorizado reciente, ASTX727 mostró una biodisponibilidad comparable a la decitabina con una tasa de respuesta global de 62% y respuesta completa de 16%, lo que llevó a la aprobación de ASTX727 por la FDA. Recientemente se ha aprobado una formulación oral, pero no bioequivalente de 5-azacitidina, CC-486 para la terapia de mantenimiento en pacientes con LMA en respuesta completa después de quimioterapia intensiva en no trasplantados; pero los datos sobre SMD son limitados. En un estudio de fase II con 31 pacientes (18 SMD, 4 con leucemia mielomonocítica crónica y 9 LMA), la tasa de respuesta global entre los pacientes con SMD/LMMC fue de 32% con un 33% de independencia transfusional con concentrados de glóbulos rojos y un perfil de seguridad comparable con 5-azacitidina inyectable.

Los intentos por aumentar las tasas de respuesta de la monoterapia con agentes hipometilantes en SMD han fracasado en gran medida en ensayos clínicos aleatorizados que combinan 5-azacitidina con lenalidomida o inhibidores de histona desacetilasa como vorinostat o entinostat. Con venetoclax el 96% de los pacientes experimentaron acontecimientos adversos grados 3-4, incluido el 49% con neutropenia febril, lo que destaca el efecto mielosupresor añadido de venetoclax. En un ensayo similar con 44 pacientes con SMD refractario/recaído, 5-azacitidina + venetoclax mostró una tasa de respuesta global de 39% con respuesta completa de 7%. Curiosamente, la supervivencia global fue independiente de la categoría de riesgo (IPSS-R) y del

porcentaje de la cuenta de blastos, siendo las mutaciones de TP53 el único marcador asociado con una sobrevida global inferior. Si bien esos resultados parecen alentadores, es importante esperar la finalización de ensayos aleatorizados con mayor cantidad de pacientes para evaluar con seguridad, si las combinaciones basadas en venetoclax pueden ser una opción segura y eficaz en los pacientes con SMD.

**Agentes hipometilantes (5-azacitidina) e inhibidores de puntos de control inmunitario.** Ensayos clínicos con escasos pacientes y de un solo brazo, han sugerido efectos aditivos para la terapia combinada de agentes hipometilantes con inhibidores de puntos de control inmunitarios. Sin embargo, esos resultados no se han podido replicar en estudios aleatorizados fase II en pacientes mayores, con SMD y LMA sin agentes hipometilantes. La adición del inhibidor anti-PD-L1 durvalumab a 5-azacitidina no mejoró la tasa de respuesta global, la mediana de sobrevida global o la sobrevida libre de progresión en comparación con la monoterapia con 5-azacitidina. Existen en curso, varios ensayos clínicos aleatorizados, con mayor cantidad de pacientes, usando en primera línea, la combinación de 5-azacitidina con el anticuerpo anti-CD47 (magrolimab), el anticuerpo anti-TIM3 (sabatolimab) o el anticuerpo anti-CD70 (cusatuzumab), con la finalidad de observar mejoras en las tasas de respuestas.

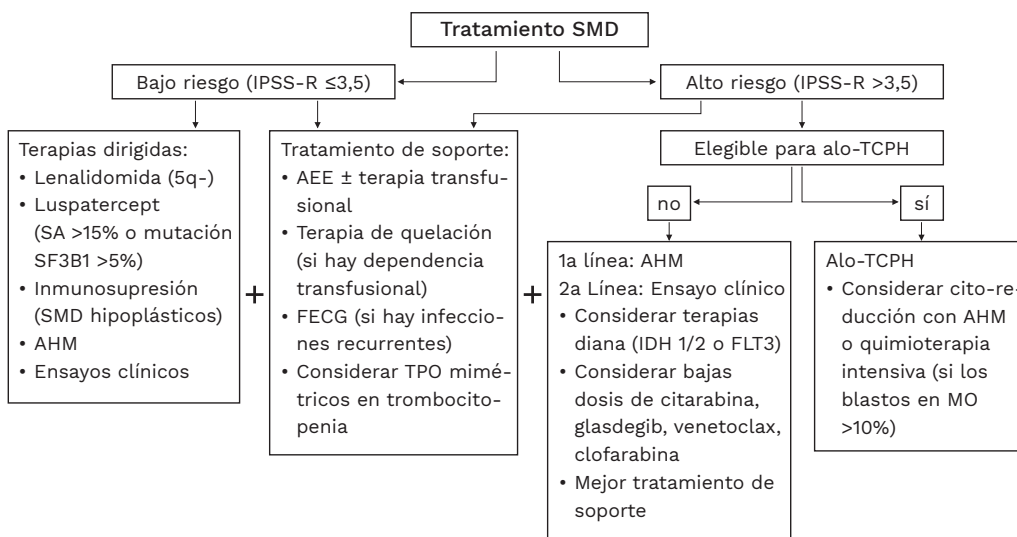
**Quimioterapia intensiva.** El uso de esquemas de tratamiento basado en antraciclina/citarabina puede ser una opción eficaz para los pacientes que han fallado con los agentes hipometilantes y como puente al alo-TCPH. CPX-351, un producto liposomal de citarabina y antraciclina, ha sido aprobada para la LMA secundaria al tratamiento o la LMA de diagnóstico reciente secundaria a SMD. Actualmente se está estudiando en ensayos clínicos si es eficaz en pacientes con SMD-AR, pero su función, si la hubiera, probablemente se limite al contexto de falla a los agentes hipometilantes.

En resumen, la selección del tratamiento para los pacientes con SMD depende de la evaluación del riesgo individualizado utilizando sistemas de puntuación validados como el IPSS-R. Todos los pacientes con SMD deben recibir tratamiento de apoyo en base a sus síntomas, con factores estimulantes de la eritropoyesis, transfusión de hemocomponentes (concentrados de glóbulos rojos y concentrados de plaquetas), quelación de hierro y, profilaxis antimicrobiana, si es un paciente neutropénico. De igual manera, se pueden considerar como tratamiento de soporte los fármacos miméticos de trombopoyetina para pacientes con trombocitopenia y factor estimulante de colonias de granulocitos en enfermos con infecciones recurrentes. Sin embargo, el uso de los dos últimos debe considerarse cuidadosamente debido al riesgo que existe de la transformación acelerada a LMA. Para pacientes con SMD de bajo riesgo, especialmente si son refractarios a los factores estimulantes de la eritropoyesis y dependientes de transfusiones de glóbulos rojos, debe contemplarse el uso de lenalidomida, particularmente en SMD con delección del brazo largo de cromosoma 5, luspatercept, terapia inmunosupresora y agentes hipometilantes.

El alo-TCPH sigue siendo la única modalidad terapéutica potencialmente curativa para pacientes con SMD (todos los pacientes con alto riesgo y algunos pacientes con bajo riesgo que sean seleccionados). Si los pacientes son elegibles para alo-TCPH, antes del trasplante se puede considerar la citorreducción con agentes hipometilantes o quimioterapia intensiva, si el porcentaje de blastos en la MO es  $\geq 10\%$ . Para los pacientes no elegibles para alo-TCPH, los

agentes hipometilantes siguen siendo el tratamiento estándar. Los datos sobre la eficacia de terapias dirigidas con inhibidores de IDH1/2 (ivosidenib y enasidenib) o FLT3 (midostaurina), son limitados. En ausencia de la opción de ensayos clínicos, podría considerarse como una última línea de tratamiento el uso no autorizado de citarabina en dosis bajas, glasdegib, venetoclax o clofarabina.

A continuación se presenta un algoritmo que puede ser útil en la orientación terapéutica de pacientes con SMD.



## Bibliografía

- Bersanelli M, Travaglio E, Meggendorfer M, et al. Classification and personalized prognostic assessment on the basis of clinical and genomic features in Myelodysplastic Syndromes. *J Clinical Oncology*. 2021; 39(11): 1223-1239.
- Bewersdorf J & Zeidan A. Risk-Adapted, individualized treatment strategies of Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). *Cancers*. 2021; 13: 1610-1638.
- Diamantopoulos P, Symeonidis A, Pappa V, et al. The effect of 5-azacytidine treatment delays and dose reductions on the prognosis of patients with myelodysplastic syndrome: how to optimize treatment results and outcomes. *British Journal of Haematology*. 2021; 192: 978-987.
- García-Manero G, Santini V, Almeida A, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled trial of CC-486 (Oral Azacitidine) in patients with lower-risk Myelodysplastic Syndromes. *J Clinical Oncology*. 2021; 39(13): 1426-1438.
- Greenberg P, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 2012; 120(12): 2454-2465.
- Gu S, Xia J, Tian Y, et al. A novel scoring system integrating molecular abnormalities with IPSS-R can improve the risk stratification in patients with MDS. *BMC Cancer*. 2021; 21:134-143.
- Pagliuca S, Gurnari C & Visconte V. Molecular targeted therapy in Myelodysplastic Syndromes: new options for tailored treatments. *Cancers*. 2021; 13: 784-804.
- Patnaik M & Tefferi A. Myelodysplastic Syndromes with ring sideroblasts (MDS-RS) and MDS/myeloproliferative neoplasm with RS and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) – “2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management”. *Am J Hematol*. 2021; 96: 379-394.

- Platzbecker U & Fenaux P. Recent frustration and innovation in myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2016; 101(8): 891-893.
- Raskovalova T, Jacob M, Bulabois C, et al. Flow cytometric analysis of peripheral blood neutrophil myeloperoxidase expression for ruling out myelodysplastic syndromes: a prospective validation study. *Annals of Hematology*. 2021; 100: 1149-1158.
- Santini V. How I treat MDS after hypomethylating agent failure. *Blood*. 2019; 133(6): 521-529.
- SwerdLow S, Campo E, Harris N, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 2017. International Agency for Research on Cancer Lyon. 4th Edition, 2017.
- Woll P & Jacobsen S. Stem cell concepts in myelodysplastic syndromes: lessons and challenges. *J Intern Med*. 2021; 289: 650-661.

## CAPÍTULO 13

# TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS

ARFILIO MORA

La transfusión de componentes sanguíneos (concentrado de glóbulos rojos, concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitado) es uno de los procedimientos médicos más comunes; sin embargo, el **transfundir** o **no transfundir** es una de las decisiones más racionales que debe tomar el médico y ser justificada por sus beneficios inmediatos. El resultado del laboratorio no debe ser el único factor que decida una transfusión; no toda anemia requiere transfusión de glóbulos rojos y no toda trombocitopenia concentrado plaquetario. La optimización del uso de este costoso recurso de alta tecnología (limitado en cuanto a materia prima), debe ser motivo de aprendizaje de todo médico en base a programas de evidencia científica, para mejorar el cuidado del paciente que pueda necesitar una transfusión.

Un 3% a 5% de los pacientes hospitalizados recibe transfusiones y se estima que un 20% a 30% son innecesarias, por lo tanto, la condición clínica del paciente y el uso de pautas o guías transfusionales, elaboradas por sociedades médicas internacionales y expertos, son la clave para la decisión de indicar este recurso.

Ninguna transfusión es totalmente segura (aún con pruebas de laboratorio negativas), debido al peligro de transmitir enfermedades cuando el donante se encuentra en el período de ventana inmunológica, debido a que en este lapso no se detectan las enfermedades, aun con pruebas de laboratorio muy sofisticadas. Además, existe el riesgo inminente de daño pulmonar agudo, sobrecarga circulatoria y hemólisis intravascular.

Por todo esto es necesaria la adopción de programas multidisciplinarios, principalmente en cirugías electivas, acerca del uso de estos componentes y, de alternativas farmacológicas de eficacia similar y con menor riesgo que la sangre; todo esto permite reducir el uso de transfusiones sanguíneas alogénicas.

El médico debe preguntarse: **¿Qué pasos da el Banco de Sangre, tras recibir una solicitud de transfusión?**

El tiempo de preparación y entrega de una unidad compatible es de 40 minutos. La solicitud debe ir acompañada de una muestra de sangre del paciente para determinar el grupo ABO, el factor Rh (D) y la prueba cruzada de compatibilidad que hace reaccionar glóbulos rojos del



donante con plasma del paciente receptor, esta prueba es obligatoria para prevenir reacciones hemolíticas.

Se hace la prueba de compatibilidad antes de hacer toda transfusión de glóbulos rojos, y puede ser omitida solo en condiciones muy críticas como *shock* hipovolémico con riesgo de muerte inminente, hechos catastróficos y acciones bélicas, siempre previa autorización del médico tratante.

### Concentrado de glóbulos rojos

El objetivo de la transfusión de glóbulos rojos no es incrementar el valor de la hemoglobina, sino mejorar los síntomas, por tanto, ningún resultado de laboratorio puede servir como indicador absoluto de la transfusión, sin el contexto clínico del paciente, como: signos vitales, comorbilidades, duración de la anemia, presencia de fiebre, infección, sangrado activo, estimación de la pérdida, capacidad compensatoria del paciente y alternativas farmacológicas.

Esta transfusión está indicada en pacientes con anemia grave, donde se aprecia disminución de la capacidad de transporte y entrega de oxígeno. Cada unidad contiene aproximadamente 300 mL y se puede conservar en temperaturas de 2 a 8 °C. por un lapso de 35 días cuando el anticoagulante utilizado es citrato-fosfato-dextrosa (CPDA). La dosis pediátrica es de 10 mL/kg hasta un peso de 30 kg; luego, se indica por unidades. La transfusión debe hacerse con base a la regla 1 x 1; es decir unidad por unidad, y si los síntomas mejoran no está indicada una segunda unidad. El control de la hemoglobina (Hb) postransfusión solo se justifica para solicitar nuevas transfusiones en pacientes normovolémicos; el incremento en adultos y niños mayores es de 1 g/dL por unidad de sangre transfundida; siempre que no exista sangrado activo. En niños menores, el incremento es mayor. La transfusión debe cumplirse en un lapso de 2-4 horas, salvo que un estado de hipovolemia importante justifique una velocidad mayor. La compatibilidad ABO es obligatoria y debe seguir este esquema:

| Grupo del paciente | Unidad a recibir |
|--------------------|------------------|
| O                  | O                |
| A                  | A - O            |
| B                  | B - O            |
| Ab                 | AB - A - B - O   |

Todo paciente Rh (D) positivo debe recibir concentrado Rh (D) positivo; pacientes Rh (D) negativo deben recibir concentrado Rh (D) negativo. En caso de que no se disponga del factor Rh (D) negativo y exista un riesgo inminente de la vida del paciente, puede recibir concentrado globular Rh (D) positivo. En este caso se procederá a la profilaxis con IgG anti Rh (D) en mujeres con edad fértil.

La anemia crónica moderada es uno de los ejemplos que no ameritan transfusión, ya que generalmente el enfermo presenta poca sintomatología; explicada por los mecanismos compensatorios que preservan la entrega de oxígeno, aun con valores de hemoglobina bajos. Estos

mecanismos son el aumento del flujo sanguíneo por disminución de la viscosidad, aumento de niveles de 2,3 DPG y disminución de la afinidad de la Hb por el oxígeno, que favorece la entrega de este; además, aumento del gasto cardíaco y redistribución del flujo sanguíneo a órganos vitales.

Los síntomas de la anemia se inician generalmente cuando la hemoglobina desciende a dos tercios del valor normal; y se manifiestan por fatiga, disnea y taquicardia con la actividad física. En reposo, el consumo de oxígeno es 25% de la demanda; ello explica que valores de hemoglobina entre de 7 a 10 g/dL en pacientes normovolémicos, generalmente no ameritan transfusión; esto se ha demostrado en los pacientes testigos de Jehová.

A continuación, se citan una serie de consideraciones basadas en Guías internacionales que ayudan y deben ser tomadas en cuenta por el médico que solicite una transfusión de concentrado globular:

- Preoperatorio (ASA I -II) Hb <8g/dL
- Preoperatorio (ASA III) Hb <9 g/dL
- Postoperatorio sin descompensación hemodinámica Hb <7 g/dL
- Postoperatorio con descompensación hemodinámica Hb <8 g/dL
- Quimioterapia o radioterapia Hb <8 g/dL
- Quemaduras >15% Hb < 10 g/dL
- Enfermedad renal crónica Hb <7 g/dL
- Sangrado agudo con pérdida de un volumen >30% (>1.500 mL); basado en estos parámetros hipotensión arterial, pulso >120 pm, llenado capilar >2 min, frecuencia respiratoria >30; diuresis <20 mL hora y confusión mental.
- Hemorragia digestiva superior Hb <7 g/dL con compensación hemodinámica.
- Sepsis durante las primeras 6 horas de resucitación una Hb <10 g/dL se ha demostrado la inadecuada entrega de oxígeno en esta fase; luego de superada la indicación debe ser conservadora Hb 8-9 g/dL
- Presencia de síntomas como dolor torácico, hipotensión ortostática o taquicardia que no responde a la resucitación Hb <8 g/dL
- Enfermedad neurológica crítica (trauma cerebral, hemorragia subaracnoidea, ACV isquémico) Hb <10 g/dL; ya que valores de Hb >10 g/dL pueden aumentar la viscosidad sanguínea y comprometer la entrega de oxígeno en estos pacientes.
- Signos de hipoxia Hb <8 g/dL, entre los signos de anemia hipóxica destacan la presencia de signos como: disnea, taquicardia o hipotensión, no explicables a pesar de una condición normovolémica, saturación venosa de oxígeno <50% o cambios del ECG como elevación segmento ST reciente e inexplicable

## Concentrado de plaquetas

Cada unidad tiene un volumen aproximado de 50 mL y es conservada a una temperatura entre 20 y 24 °C, en movimiento constante por un lapso de 5 días. Se indica a la dosis de 1 unidad x 10 kg tanto en niños como adultos; para niños menores de 10 kg, la dosis es de 5 mL/kg.

Se indica frecuentemente en pacientes oncohematológicos bajo dos modalidades: profiláctica y terapéutica. La transfusión profiláctica disminuye el riesgo de sangrado en enfermos

con trombocitopenia hipoproliferativa, como ocurre en pacientes en la fase mielosupresora postquimioterapia; este riesgo es mayor con un conteo plaquetario menor de  $15 \times 10^9/L$ . Sin embargo, hay mayor riesgo de sangrado en niños menores de 15 años con leucemia linfoblástica aguda, en quienes se recomienda la transfusión profiláctica en conteos menores de  $20 \times 10^9/L$ .

Para indicar la transfusión de plaquetas es útil conocer la clasificación de sangrado según la Organización Mundial de la Salud:

**Sangrado grado I:** presencia de petequias, equimosis pequeñas, epistaxis con duración <1 hora, hemorragia sin alteración visual, presencia en orina o heces de trazas o, 1+ de sangre, la cual no es indicación de transfusión plaquetaria con conteo  $<50 \times 10^9/L$ . En cambio, sí existe, la indicación transfusional en pacientes con sangrado grado II – III – IV, es decir, presencia de melena, hematemesis, hemoptisis, epistaxis profusa, hemorragia intracraneana, hemorragia con alteración visual; así como hemorragia de tejidos blandos que amerite transfusión de concentrado de glóbulos rojos.

Las indicaciones aceptadas actualmente para transfusión de plaquetas son las siguientes:

- Profiláctica: conteo  $<15 \times 10^9/L$ , sin factor riesgo.
- Profiláctica: conteo  $<20 \times 10^9/L$  en menores de 15 años y factores de riesgo como esplenomegalia, fiebre, descenso progresivo durante la hospitalización o descenso súbito del conteo plaquetario.
- Profiláctica conteo  $<50 \times 10^9/L$  para procedimientos invasivos.
- Profiláctica conteo  $<80 \times 10^9/L$  en caso de cirugía mayor.
- Profiláctica conteo  $<100 \times 10^9/L$  en neurocirugía o cirugía oftálmica.
- Conteo  $<50 \times 10^9/L$  y sangramiento activo no controlable, en situaciones como sepsis y, transfusión masiva donde el paciente pueda adquirir una trombocitopenia por hemodilución al recibir cantidades elevadas de concentrado globular, coloides, cristaloides o plasma.
- Sangrado activo no controlable o previo a procedimiento invasivo o cirugía en pacientes con disfunción plaquetaria hereditaria, independiente del valor de laboratorio y, a juicio del hematólogo tratante.

## Compatibilidad ABO

| Grupo paciente | 1ª Opción | 2ª Opción | 3ª Opción | 4ª Opción |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| O              | O         | A         | B         | AB        |
| A              | A         | AB        | B         | O         |
| B              | B         | AB        | A         | O         |
| AB             | AB        | A         | B         | O         |

## Compatibilidad Rh (D)

Pacientes Rh (D) negativo deben recibir plaquetas Rh (D) negativo y en segunda opción podrían recibir plaquetas Rh (D) positivo, decisión tomada por el hematólogo y el médico tratante.

## Plasma fresco congelado

Contiene todos los factores de la coagulación y es la materia prima para la obtención de hemoderivados como albúmina, gammaglobulinas y factores específicos de la coagulación.

Cada unidad tiene un volumen aproximado de 200 mL, se almacena a temperaturas inferiores a 18 °C hasta por 12 meses, y una vez descongelado mantiene su actividad terapéutica por 24 horas si se conserva a temperatura entre 2 °C – 8 °C. Se usa para aportar factores de la coagulación en pacientes con déficit congénito o adquirido de ellos; este se evidencia por la prolongación del tiempo de protrombina (TP) o del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) mayor de 6 seg del tiempo control. Además de situaciones clínicas de sangrado activo importante o previo a procedimientos invasivos. Los riesgos potenciales de la transfusión de plasma fresco congelado es el daño pulmonar agudo (TRALI) y sobrecarga circulatoria, que ha sido incluso reportada hasta en un 6% de pacientes en áreas críticas. No se justifica el uso de plasma fresco congelado en las siguientes condiciones:

- Como expansor de volumen.
- Para promover la cicatrización.
- Como aporte de albúmina y proteínas.
- En sepsis sin sangrado.
- Para corregir la anticoagulación de la heparina.
- Insuficiencia hepática terminal, sin sangrado.

Las indicaciones basadas en evidencia científica son pocas y están muy bien definidas:

- Sangrado activo asociado a TP o TTP prolongado >1,5 veces el valor del control en situaciones como CID y transfusiones masivas.
- Previo a procedimientos invasivos o cirugía en pacientes con TP o TTP prolongado >1,5 veces el control (2 horas antes del procedimiento).
- Sangrado importante, secundario al uso de trombolíticos.
- Sangrado por efecto de la warfarina que amerite su corrección inmediata. Es una alternativa si no se dispone del complejo protrombínico.
- Como alternativa en caso de recambio plasmático por purpura trombocitopénica trombótica o en pacientes con déficit congénito de algún factor de la coagulación específico, a criterio del hematólogo.

La dosis en niños es 10 mL/kg, en adultos también se ha aplicado esta fórmula, por ej., se calculan tres unidades para paciente de 60-70 kg; se ha demostrado que dosis promedio de 2 a 3 unidades son efectivas para la mayoría de los pacientes, incluso de mayor peso.

## Compatibilidad ABO

| Paciente | Puede recibir plasma fresco congelado |
|----------|---------------------------------------|
| O        | O – AB – A – B                        |
| A        | A – AB                                |
| B        | B – AB                                |
| AB       | AB                                    |

La compatibilidad Rh (D) no es necesaria.

## ¿Cuál es la evidencia de que los resultados de TP/TTP anormales predicen sangrado?

El TP y TTP, por sí solos son poco predictores de sangrado en pacientes sometidos a cirugía o procedimientos invasivos que no tengan historia de sangrado. El Comité británico de guías en hematología propone que los pacientes no requieren estos estudios de coagulación (TP/TTP), previos a la cirugía cuando no hay historia personal y familiar de sangrado anormal en cirugías previas o exodoncia, equimosis fáciles, epistaxis bilateral, menorragias e ingesta reciente de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

El TP/TTP solo miden los niveles de los factores procoagulantes y no el análisis total del complejo hemostasia-coagulación, en el que intervienen además el endotelio vascular, la actividad plaquetaria y los factores fibrinolíticos. Esto se ha demostrado en pacientes con hepatopatía crónica grave, en los cuales, a pesar de estar el TP prolongado, no hay sangrado importante debido a que el hígado es el sitio de síntesis tanto de los factores pro como anticoagulantes, y al estar disminuidas ambas producciones se origina un “rebalance hemostático” que disminuye el riesgo de sangrado. Métodos de estudio del sistema de coagulación más exactos y que evalúen todo el sistema como la tromboelastografía han permitido llevar a cabo procedimientos como traqueotomía sin complicaciones de sangrado en pacientes con INR prolongado y tromboelastograma normal, sin haber recibido plasma fresco congelado previo al procedimiento para corregir la alteración del TP (INR).

No toda prolongación del TP/TTP es clínicamente significativa ni requiere uso de plasma fresco congelado. Esa “desconexión” entre laboratorio y riesgo de sangrado se explica por lo antes mencionado y por el porcentaje de actividad de los factores de coagulación, que no necesariamente deben ser 80%-100% (que equivale a tiempos iguales al control) para brindar seguridad hemostática. La prolongación del TP menor de 1,5 veces del control o un INR <1,8, así como un TTP <6 segundos del control, equivale a una actividad >30% de dichos factores, nivel que ha demostrado ser seguro en cualquier situación clínica o quirúrgica (o se, que no existe riesgo de sangrado); sin embargo, se continúa administrando “profilácticamente” plasma fresco congelado en estos casos sin ningún beneficio para el paciente.

A continuación, presentamos la relación INR y porcentaje de actividad de los factores de la coagulación (**TABLA 42**):

**TABLA 42.** Actividad de los factores de coagulación, según el INR.

|  | INR       | % actividad de factores |
|--|-----------|-------------------------|
|  | >5        | 5                       |
| Riesgo de sangrado                         | 4,9 – 4,9 | 10                      |
|  | 2,8 – 4,0 | 15                      |
|  | 2,2 – 2,5 | 20                      |
|  | 1,0 – 2,1 | 25                      |
|  | 1,7 – 1,8 | 30                      |
| No riesgo y equivale a un TP < 1,5 control | 1,4 – 1,6 | 60                      |

## Alternativas al plasma fresco congelado

Existen alternativas farmacológicas que pueden, con un riesgo menor y en determinadas situaciones clínicas, brindar el mismo efecto terapéutico que el plasma fresco congelado, tales como antifibrinolíticos, especialmente el ácido tranexámico, que ha demostrado ampliamente su efectividad en situaciones de trauma y cirugía; el complejo protrombínico como primera elección en la reversión del efecto warfarina; el factor VII activado con indicaciones menos precisas, pero si, como opción ante la falta de respuesta de esquemas terapéuticos clásicos, por ej., sangrado grave resistente a otros tratamientos, como en la tromboastenia de Glanzmann o déficit de factor VIII distinto a la hemofilia A.

## Crioprecipitado

Cada unidad de crioprecipitado tiene un volumen de 20-30 mL y se almacena a temperaturas menores de 18 °C por 12 meses. La dosis a transfundir es de una unidad por 7 a 10 kg de peso en niños y adultos. Una unidad de crioprecipitado se obtiene de una unidad de plasma fresco congelado con el fin de separar los factores I (fibrinógeno) VIII y XIII allí presentes. Se fracciona el plasma fresco congelado para suministrar dosis de fibrinógeno (principalmente), y de los factores VIII y XIII, en un volumen 10 veces menor y así disminuir el riesgo de sobrecarga circulatoria. La compatibilidad ABO y Rh (D) es similar al plasma fresco congelado. No se justifica la transfusión simultánea de plasma fresco congelado y crioprecipitado, de manera que las indicaciones de crioprecipitado son muy específicas:

- Déficit congénito o adquirido de fibrinógeno (fibrinógeno por debajo de 100 mg/dL) en pacientes con sangrado activo o previo a un procedimiento invasivo. Hay que recordar que la vida media del fibrinógeno es de 5 días.
- Pacientes con hemofilia A o enfermedad de von Willebrand en situaciones aprobadas por el hematólogo, de no disponerse del factor específico.
- Pacientes con disfibrinogenemia o déficit del factor XIII.
- Como aporte de fibrinógeno en la hemorragia postparto (atonía uterina, retención placentaria), debido a que en el sangrado agudo el fibrinógeno es el primer factor de la coagulación en depletarse.

## Bibliografía

- British Committee for Standards in Haematology. July 06. 2015. <http://www.bcsghguidelines.com>
- Desborough M, Stanworth S. Plasma transfusion for bedside, radiologically guided and operating room invasive procedures. *Transfusion*. 2012; 52: 205-29.
- Fassano R, Josephson C. Platelet transfusion goals in oncology patients. *American Society of Hematology*. 2015; 2: 462-470.
- Goodnough L, Levy J, Murphy M. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet*. 2013; 381: 1845-54.
- Karamo O. Association between plasma transfusion and clinical outcome in critically ill children. A prospective study. *Von Sanguines*. 2012; 104: 342-349.
- Klaus S, Frank S, Salazar J, Cooper S, Beard L, Abdullah F, et al. Hemoglobin thresholds for transfusion in pediatric patients at a large academic health center. *Transfusion*. 2015; 55: 2890-2897.
- Mirski MA, Frank SM, Kor DJ, Vincent JL, Holmes DR Jr. Restrictive and liberal red cell transfusion strategies in adult patients: reconciling clinical data with best practice. *Crit Care*. 2015; 5(19): 202-206.

- Mora A. Uso de componentes derivados del plasma y recombinantes en la práctica médica. En Cortes ed. Aplicaciones y prácticas de la medicina transfusional. Primera edición. Cali, Colombia. 2012; 719-733.
- Muller M. Transfusion of packed red cells. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112: 507-518.
- Nascimento B, Goodnough L, Levy J. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth.* 2014; 113: 922-934.
- Shinagare S. An audit of fresh frozen plasma usage and effect on the pretransfusion INR. *Asian J Transf.* 2012; 4(2): 128-131.
- Simancas D, Osorio D, Martí A Arévalo I. Leukoreduction for the prevention of adverse reactions from allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 12: 745-746.
- Spahn D, Goodnough L. Alternatives to blood transfusion. *Lancet.* 2013; 381: 1855-65.
- Van Remoortel H, De Buck E, Dieltjens T, Pauwels Ns, Compernelle V, Vandekerckhove P. Methodologic quality assessment of red blood cell transfusion guidelines and the evidence base of more restrictive transfusion thresholds. *Transfusion.* 2016; 56: 2: 472-80.
- Willianson L, Devine D. Challenges in the management of the blood supply. *Lancet.* 2013; 381: 1866-75.



SECCIÓN  
**DOS**

**GASTROENTEROLOGÍA**

# CAPÍTULO 14

## HEPATITIS VÍRICA

RAMÓN CASTILLO

### INTRODUCCIÓN

La hepatitis vírica es producida por un grupo de virus hepatotropos, que se caracterizan por su replicación en el hepatocito; tener en común la facultad de causar daño hepático por su adherencia al ADN mitocondrial y sus manifestaciones clínicas son similares. Hasta el momento, se han descrito 7 microorganismos capaces de tener tropismo hepático, cada uno posee características virológicas, mecanismos patógenos, historia natural y tratamientos distintos, dependiendo de la familia a que pertenecen. Representa un grave problema de salud pública, asociado al bajo nivel socioeconómico en los países subdesarrollados; razón por lo que la solución del problema es básicamente la profilaxis, mediante programas de vacunación y evitar el contagio. La hepatitis crónica y la cirrosis hepática son la segunda causa de trasplante de hígado en EE. UU. En este capítulo se describen las características de los virus hepatotropos y las enfermedades hepáticas inherentes (**TABLA 43**).

**TABLA 43.** Características de los virus hepatotropos.

| Virus       | Material genético | Familia               | Transmisión                   | Incubación (semanas) | Cronicidad                      |
|-------------|-------------------|-----------------------|-------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| VHA         | ARN               | <i>Picornaviridae</i> | Fecal-oral                    | 4                    | No                              |
| VHB         | ADN               | <i>Hepadnaviridae</i> | Sexual, parenteral y vertical | 10                   | Si (5%) 90% vertical            |
| VHC         | ARN               | <i>Flaviviridae</i>   | Sexual y parenteral           | 6                    | Sí (70%)                        |
| VHD         | ARN               | <i>Deltaviridae</i>   | Sexual y parenteral           | 12                   | Sí                              |
| VHE         | ARN               | <i>Hepeviridae</i>    | Fecal-oral                    | 6                    | No (Si en inmuno-comprometidos) |
| GBV-C (VHG) | ARN               | <i>Flaviviridae</i>   | Sexual, parenteral vertical   | 3                    | Si (5%) 90% vertical            |

VHA: virus de la hepatitis A; VHB virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHD: virus de la hepatitis D; VHE: virus de la hepatitis E y GBV-C: virus de la hepatitis G.

## HEPATITIS VÍRICA A

La hepatitis A es producida por un hepatovirus, perteneciente a la familia *Picornaviridae* de cadena positiva y que se replica a través del ARN mitocondrial. El ser humano es su único huésped; puede sobrevivir y tiene resistencia a las altas temperaturas y a los cambios del pH. Se caracteriza por generar inflamación aguda y necrosis del hígado, es autolimitada y generalmente causa formas agudas por su respuesta inmune celular frente al antígeno. Solo el 1% puede presentar insuficiencia hepática fulminante y pueden ocurrir casos de hepatitis A recidivante. Los anticuerpos con especificidad vírica eliminan la infección incluso en las personas inmunocomprometidas.

Es una enfermedad de declaración obligatoria, ya que su vía de contagio es fecal-oral y es un factor de riesgo para el contagio familiar. Hay zonas endémicas evidenciadas, en especial en niños, que reportan anti-VHA en un 75%.

El virus se ingiere por vía oral, pasa el estómago, llega al intestino delgado y atraviesa la mucosa para llegar al hígado por vía porta. En el hígado, penetra el hepatocito, ayudado posiblemente por receptores de membrana, donde se multiplica y madura. Posteriormente, es liberado a los conductos biliares y a la bilis, llega al intestino y es eliminado por las heces, para mantener su ciclo de contagio. No es altamente citopático, por lo que probablemente la muerte del hepatocito sea producida por la acción del sistema inmunitario, al parecer por anticuerpos específicos anti-VHA.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de las infecciones por VHA son sintomáticas, particularmente en niños y jóvenes. Tiene un período de incubación corto en relación a los otros virus. En adultos suele presentarse con ictericia, astenia, malestar general, náuseas, vómitos, fiebre, diarrea y orinas colúricas; pero, ocasionalmente pueden progresar hasta una hepatitis fulminante, por lo general en personas mayores de 40 años que padezcan de una hepatitis crónica; esta se caracteriza por fiebre, ictericia, diarrea, coluria y acolia (heces color de arcilla). La hepatitis A se ha asociado eventualmente a alteraciones neurológicas, insuficiencia renal aguda, aplasia de la serie roja y pancreatitis aguda.

El diagnóstico se logra con los marcadores necro-inflamatorios como las ALT y AST que se elevan hasta 5.000 U/L, a predominio de la ALT. El diagnóstico definitivo se hace con los anticuerpos específicos anti-VHA (inmunoglobulinas IgG o IgM); la IgM se agota o consume rápidamente y se mantiene positiva solo por 4 meses; mientras que la IgG prevalece durante toda la vida. Para la prevención inmediata de esta hepatitis se usa la inmunoglobulina 0,02 mL/kg.

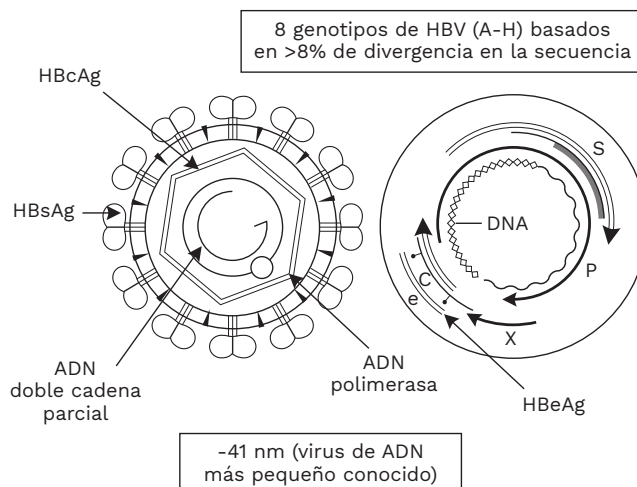
Para el virus de hepatitis A, no existe tratamiento, y más del 80% de los casos presentan una resolución espontánea. Los corticoesteroides solo se usan en caso de colestasis intrahepática grave y persistente: hiperbilirrubinemia mayor a 16 mg/dL; en ausencia de lesión hepatocelular sostenida. La mayoría de las medidas está dirigida a la prevención con vacunas para adultos mayores de 16 años; se dispone de 3 tipos de vacunas.

## HEPATITIS VÍRICA B

Esta hepatitis es producida por un virus hepatotropo que se adhiere a la *ADN polimerasa* y cambia las bases nitrogenadas del genoma. No se ha encontrado una cura definitiva; pero existen programas de vacunación, sobre todo para personas de alto riesgo (médicos, paramédicos y personas en hemodiálisis y promiscuos). La alternativa terapéutica en la actualidad es lograr la seroconversión, de manera que el antígeno del virus sea indetectable. El virus de hepatitis B es un pequeño virión de 42 nm de diámetro de la familia *Hepadnaviridae*. Tiene una nucleocápside de forma icosaédrica, parcialmente bicatenario y que presenta una envoltura exterior de lípidos. La cápside encierra un ADN viral y la *ADN polimerasa* con actividad de *transcriptasa inversa*, que produce diversas proteínas, importantes para el diagnóstico de esta enfermedad: el antígeno de superficie (AgHBs), el antígeno e (AgHBe) y el antígeno central o core (AgHBc) (FIG. 9). El VHB no es un virus citopático; de tal manera que, la gravedad de la hepatopatía que produce depende de la intensidad de la respuesta inmunitaria del huésped. Durante la infección aguda, las moléculas de ADN, se eliminan con rapidez mediante mecanismos en los que interviene el sistema de inmunidad innato y más tarde, por los linfocitos T CD8+ ayudados por los CD4+. Estas respuestas inmunológicas son eficientes en la enfermedad autolimitada. Si la respuesta es débil y poco específica, se produce la cronicidad de la enfermedad que se perpetúa con el agotamiento de los linfocitos y la pérdida de su especificidad.

El virus se fusiona al hepatocito, introduce su nucleocápside al citoplasma y al núcleo del hepatocito. Ya en él, se forma ADN de doble cadena cerrada por un enlace covalente que sirve como molde para transcribir moléculas de ARN; su formación genera nuevos viriones. Es importante señalar que el VHB se replica de forma asimétrica mediante la enzima *transcriptasa inversa*; caracterizada por provocar un elevado número de mutaciones, responsables de generar una respuesta clínica mayor, una respuesta inmune deficiente y una modificación de la respuesta a los fármacos antivirales.

FIG. 9. Estructura del virus de la hepatitis B (Adaptado de N Engl J Med. 2004; 350: 1118).



**Mecanismo de reactivación del virus de hepatitis B.** Los pasos de replicación viral y de infección celular incluyen el ingreso a la célula, la reparación del ADN circular y la afectación de la transcripción pregenómica de la *transcriptasa inversa*. La respuesta inmune del huésped juega un rol importante en la infección por el VHB. Luego de la infección por el virus se generan sustancias antigénicas inducidas por las células B para producir anticuerpos tales como el anti-HBs, anti-HBe y anti-HBc; importantes para el diagnóstico clínico del VHB. Los anticuerpos producen neutralización a través de la presentación antigénica mediada por las células CD4, con efecto antiviral. Además, existe la acción de citocinas y el TNF- $\alpha$  que participan en el aclaramiento viral espontáneo. La reactivación de VHB ocurre principalmente durante el uso de agentes inmunosupresores, como sucede en los linfomas difusos tratados con quimioterapia. Con el uso de inmunosupresores el sistema inmune se suprime y el VHB reinfecta los hepatocitos y se genera la lesión hepática.

Una vez adquirido el VHB, su AgHBs es detectado a las 4-10 semanas, seguido por la aparición de anticuerpos específicos frente al AgHBc (núcleo de nucleocápside interna), inicialmente IgM. Debido a las múltiples mutaciones y el desequilibrio entre infección y la respuesta inmunológica, se generan las diferentes fases de la enfermedad: aguda a crónica. El virus se replica activamente, por lo que los niveles de sus carga vírica suelen ser muy altos y luego aparece positivo el AgHBe (este es un marcador de replicación viral y capacidad de infección). Inicialmente no existe una respuesta inmunológica capaz de reconocer el VHB, por lo que no existe daño hepático y las aminotransferasas son normales; la duración de esta etapa es muy variable y puede extenderse por años. Se describe una **fase inmunoactiva** la cual tiene lugar tras el reconocimiento de la infección. El VHB sigue replicándose, aunque a menor escala por lo que se sigue detectando un ADN-VHB elevado y AgHBe positivos. Finalmente aparece una elevación de las aminotransferasas como manifestación del daño hepático, generado por la acción de los mecanismos inmunológicos.

La fase de seroconversión del AgHBe se caracteriza por la desaparición del mismo y aparición del anti-HBe. A partir de este punto, se pueden encontrar pacientes portadores asintomáticos con cifras de ADN-VHB menores a 2.000 UI/mL o incluso indetectable y aminotransferasas normales. Otra opción posible es el desarrollo de una **hepatitis crónica** con AgHBe negativo, pero con elevación oscilante de carga vírica y de aminotransferasas; este es un evento infrecuente (0,5% a 0,8% al año) en el que se deja de detectar el AgHBs y el ADN-VHB; aunque se podría considerar que la infección ha sido resuelta, existe mayor riesgo de hepatocarcinoma que en la población general y, la posibilidad de reactivación en caso de tratamientos inmunosupresores, por lo que se debe mantener el seguimiento. Además, existe un cuadro denominado **hepatitis B oculta**, en el que se mantiene detectable el ADN-VHB y cuyas implicaciones clínicas están en estudio.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hepatitis B tiene un período de incubación entre 60-90 días; se puede presentar como una hepatitis subclínica, icterica o fulminante y; suele expresarse en forma de un portador inactivo o asintomático, pero cuando el ADN-VHB llega a sus niveles más altos suele generar síntomas de hepatitis y manifestaciones extrahepáticas; sin embargo, puede hacerse crónica y progresar a la cirrosis o al hepatocarcinoma. De allí la importancia de observar el ciclo viral y mantener

el tratamiento hasta tener una respuesta viral controlada; esto se logra mediante la supresión de la replicación y la remisión de la hepatopatía; que tiene por objetivo la prevención de la cirrosis y el hepatocarcinoma.

## DIAGNÓSTICO

En todo paciente con infección por el VHB debe determinarse la fase en la que se encuentra la infección, así como el daño hepático presente. Lo primero, es hacer una serología completa que incluya los antígenos (AgHBs, AgHBe y AgHbc), los anticuerpos específicos (anti-HBs, anti-HBe y anti-HBc) y la determinación del ADN-VHB en sangre. **El anti-HBc es un indicador de infección aguda o reciente.** Además, es necesario determinar la presencia de daño hepático o de hepatopatía crónica avanzada mediante la elevación de las aminotransferasas (**TABLA 44**).

**TABLA 44.** Diagnóstico serológico de a infección por el virus de la hepatitis B.

|                          | ADN VHB | AgHBs | Anti-HBs | Anti-HBc | AgHBe | Anti-HBe | ALAT    |
|--------------------------|---------|-------|----------|----------|-------|----------|---------|
| <b>Inmunotolerancia</b>  | ++++    | +     | -        | +        | +     | -        | Normal  |
| <b>Inmunoactiva</b>      | +++     | +     | -        | +        | +     | -        | Elevada |
| <b>Hepatitis crónica</b> | ++      | +     | -        | +        | +/-   | +/-      | Elevada |
| <b>Portador activo</b>   | +/-     | +     | -        | +        | -     | +        | Normal  |
| <b>Infección pasada</b>  | -       | -     | +        | +        | -     | +        | Normal  |
| <b>VHB oculto</b>        | +       | -     | +        | +        | -     | -        | Normal  |
| <b>Vacuna</b>            | -       | -     | +        | -        | -     | -        | Normal  |

ADN VHB: carga viral en sangre; AgHBs: antígeno de superficie; Anti-HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie. Anti-HBc: anticuerpo del core; AgHBe: antígeno e; Anti-HBe: anticuerpo e; ALAT: alanina aminotransferasa.

## TRATAMIENTO

El tratamiento aprobado en la actualidad está adaptado a cada paciente ya que no es un proceso lineal y hay variables involucradas; las estrategias de tratamiento sugieren:

1. Inicio temprano de la terapia retroviral.
2. Supresión a largo plazo del ADN del virus a niveles de inmunosupresión.
3. Ausencia del AgHBs con o sin seroconversión para lograr una cura funcional con criterios de valoración óptimos.
4. Tener en cuenta que no es lo mismo una cura funcional a una cura completa. Pero esto solo refleja los efectos terapéuticos y las limitaciones de los análogos de nucleótidos e interferón- $\alpha$ , a pesar que este último afecta el proceso de replicación, pero los efectos secundarios son muy importantes; a las 48 semanas del tratamiento se reporta alopecia, manifestaciones cutáneas, insomnio y ansiedad; por esta razón han surgido nuevos fármacos dirigidos al ciclo vital del virus e incluyen nuevos péptidos derivados y myrcludex B, un péptido mirstoilado derivado de 47 aminoácidos dentro del dominio pre-s1 de L-HBsAg.

Diversos estudios muestran que las medidas de rigidez hepática por elastografía (FibroScan); puede ser útiles para confirmar o excluir la presencia de fibrosis hepática significativa o para establecer el diagnóstico de cirrosis causada por el VHB. Las directrices de European Association for de Study of the Liver (EASL) de 2017 recomiendan empezar el tratamiento de pacientes con un nivel de ADN-VHB superior a 2.000 UI/mL, cifras elevadas de ALAT y, con fibrosis hepática (aunque no sea significativa). Los pacientes con cirrosis deben empezar el tratamiento independiente de su carga viral o de los niveles de ALAT. Quienes tienen niveles de ADN-VHB por encima de 200.000 UI/mL y cifras elevadas de ALAT deben empezar el tratamiento independiente de su estadio de fibrosis.

En las indicaciones para el tratamiento también se debería tener en cuenta la edad del paciente, su estado de salud, comorbilidades, el riesgo de transmisión del VHB, antecedentes familiares de carcinoma hepatocelular o cirrosis y, si presenta manifestaciones extrahepáticas. Existen varios medicamentos antivirales, por vía oral, como el entecavir, tenofovir, lamivudina, adefovir y la telbivudina, que pueden ayudar a combatir el virus y a reducir su capacidad para deteriorar el hígado.

**Profilaxis de la hepatitis B.** Existen dos tipos e inmunoprofilaxis para la hepatitis por VHB: la inmunización pasiva con inmunoglobulinas y la vacuna que utiliza el AgHBs inactivado. La Ig aporta una protección rápida y de escasa duración, por lo que su uso se limita a la profilaxis posexposición inmediata y perinatal (una sola dosis de 0,06 mL/kg); aunque siempre debe ir acompañada de la administración de la vacuna; que presenta una tasa de protección del 90%. Existen tres presentaciones comerciales, con una administración de 2 dosis (6 meses de intervalo). Produce una fase de memoria inmunológica, por lo que los pacientes inmunocompetentes no precisan de dosis de refuerzo. Hasta un 8% de los vacunados por el VHB no desarrolla concentraciones detectables de anticuerpo en contra del AgHBs. En ellos si existe exposición al VHB se debe administrar Ig más una dosis adicional de vacuna.

## HEPATITIS VÍRICA C

EL virus de la hepatitis C es un ARN perteneciente a la familia *Flaviviridae*, de tamaño pequeño, con 6 genotipos mayores y múltiples subtipos; conocido en el pasado como *virus no A no B*; lo que asociado a una tasa de mutación alta lleva a una inmunidad ineficiente posterior a una infección activa y, por lo tanto, más difícil para preparar vacunas. Es importante recordar que 60% a 85% de las personas infectadas por virus de la hepatitis C desarrollan infección crónica. El virus C es un virus de cadena simple, con replicación rápida y una causa frecuente, junto al virus de la hepatitis B, de cirrosis y necesidad de trasplante hepático. La mayoría de las infecciones son asintomáticas y cuando comienza la sintomatología son inespecíficas como fatiga, mialgia, artralgia y escasas manifestaciones de hepatopatía; lo cual hace difícil su diagnóstico precoz.

La principal vía de contagio del VHC es por transfusión sanguínea y muy ocasionalmente por transmisión sexual (especialmente relacionada con la promiscuidad). En niños, la principal vía de contagio es por trasfusión de hemoderivados; 5% a 6% de las madres con la infección por VHC la transmiten; particularmente, si en ellas está presente el ARN viral durante el parto. La coinfección con el VIH ha sido asociada con un mayor riesgo de transmitir el VHC al recién



nacido. El periodo de incubación de la hepatitis C es de 7 a 8 semanas. La serología del virus es sumamente sensible para el diagnóstico de la infección por este virus, las pruebas que sirven de apoyo diagnóstico son la inmunoreferencia recombinante y la determinación del ARN; esta última establece el diagnóstico de los pacientes con negatividad para anti-VHC y para el control del tratamiento. Recordar que no hay profilaxis preexposición y, que la mayor parte del tratamiento es con interferón o ribavirina que mantienen una respuesta viral sostenida significativa. La *prueba de oro* para el diagnóstico sigue siendo la biopsia; además, la elastografía, sirve como método diagnóstico de la rigidez hepática por fibrosis. Un paciente con cirrosis hepática representa un mayor riesgo de complicaciones.

## TRATAMIENTO

El protocolo terapéutico estándar para la hepatitis C, consiste en interferón- $\alpha$  a la dosis de 3 millones U, SC tres veces por semana, durante 12 meses; junto con ribavirina, 1.000 mg/día VO (1.200 mg/día si el peso es mayor de 75 kg) durante 24-48 semanas. Esta pauta general depende del genotipo y la carga viral; además, es necesario hacer controles periódicos clínicos y analíticos, con el fin de decidir a las 24 semanas si se continúa el tratamiento. En líneas generales la terapia consiste en estos antivirales de acción directa, que va a depender del grado de fibrosis; si está avanzada, se recomienda seguimiento continuo poserradicación viral exitosa con exámenes para la detección del carcinoma hepatocelular. Si la fibrosis es leve se puede lograr una regresión de un 85%, siempre que no tenga un factor predictivo establecido. Con la presencia de hipertensión portal no se obtienen los mismos resultados.

Actualmente se usan fármacos antivirales de acción directa que han revolucionado el tratamiento de la hepatitis C crónica: inhibidores de la proteasa NS3/4A, inhibidores de complejos de replicación NS5A, inhibidores de la polimerasa NS5B nucleósidos e inhibidores de la polimerasa NS5B no nucleósidos. El principal objetivo del tratamiento antiviral es erradicar el virus, definido como un ARN viral indetectable mediante métodos altamente sensibles (límite de detección más bajo de 15 UI/mL). Se considera que hay una respuesta viral sostenida si el ARN permanece indetectable en 12 semanas, después de finalizado el tratamiento.

## HEPATITIS VÍRICA D

La hepatitis delta es una enfermedad con gran impacto mundial por su gravedad. Esta infección se encuentra en el 5% de los pacientes portadores crónicos del virus B, que mantienen niveles necroinflamatorios altos durante 6 meses, acompañado de marcadores de infección de VHD; ambos se identifican en la biopsia. En los últimos años ha habido una disminución del virus delta gracias a la vacunación contra el virus B. Este virus se transmite de igual manera que el VHB, por vía sanguínea: transfusiones de hemoderivados de origen dudoso, pinchazos de jeringas, tatuajes, acupuntura, uso de drogas ilícitas o por el simple hecho de intercambiar artículos personales. La transmisión sexual es menos frecuente, al igual que la perinatal.

El virus D es un ARN incompleto que necesita la ayuda del virus de la hepatitis B; por que requiere su antígeno de superficie para la producción de viriones y poder entrar en el hepatocito; por esta razón se considera un ARN parásito, tipo viroide. El virus D se adquiere

mediante coinfección de una infección previa por virus B, en esta coinfección la síntesis del virus D es breve; mientras que la sobreinfección del VHB progresa y se mantiene sostenida, provocando cirrosis o insuficiencia hepática fulminante. El paciente por lo general desarrolla una hepatopatía acentuada y progresiva de mal pronóstico, y el 80% de ellos presentan cirrosis hepática en un periodo de 5 a 10 años. El virus delta, además, facilita la progresión rápida del virus VHB, generando un modelo de superinfección del VHB, que aumentan la gravedad del cuadro y el porcentaje de evolución a la cronicidad.

El virus D produce una hepatitis de leve a grave, o incluso fulminante, pero en un 95% de los casos son agudas y no crónicas. Los síntomas aparecen después de un periodo de incubación de 30 hasta 80 días; suele presentar anorexia, fiebre no mayor de 38 °C, náuseas, vómitos e ictericia. En muchas ocasiones pasa desapercibida porque la gran mayoría se autolimita, en especial en pacientes con VHB que han hecho la seroconversión; sin embargo, hay casos graves que progresan a la falla hepática, con alteración del estado de consciencia, ictericia, ascitis, edema, complicaciones infecciosas y deterioro de las funciones del hígado; con prolongación de los tiempos de coagulación. La prueba diagnóstica definitiva es el ARN del VHD en el suero o el anti-HDAg.

El único tratamiento aprobado para la hepatitis D es el interferón, que cura el 15% al 20% de los pacientes; aunque el trasplante es el tratamiento definitivo de la enfermedad terminal. Sin embargo, EASL definió que myrcludex B, inhibidor de la entrada del virus, se perfila como altamente eficaz. La prevención con la vacuna del virus B, es la única forma de controlar la infección por el virus delta.

## HEPATITIS VÍRICA E

El virus de la hepatitis E pertenece a la familia *Hepeviridae*; es un virus ARN de pequeño tamaño carente de envoltura, de forma icosaédrica, constituido por una cadena única de 7,5 kb. El virus se elimina por las heces y su transmisión es fecal-oral. Su período de incubación es de 2 a 10 semanas y la tasa de infección suele ser mayor en adultos que en adolescentes. Normalmente, a la semana de la infección se puede identificar el ARN y el antígeno del VHE en la sangre. A partir de la semana 2 se desarrollan anticuerpos específicos, con la consiguiente reacción inmunológica y destrucción de las células hepáticas infectadas.

Las manifestaciones clínicas son semejantes al resto de las hepatitis; excepto en las mujeres embarazadas; condición que hace la enfermedad más grave y conlleva a una mortalidad hasta de un 25%. Sólo ocurre la forma aguda y, no existen reportes, ni estudios de presentaciones crónicas. La única forma más reconocible es la hepatitis ictericia aguda y el proceso suele evolucionar insidiosamente. Existe una fase prodrómica que dura de 1 a 4 días, caracterizada por fiebre, escalofríos, dolor abdominal, astenia, anorexia, náuseas, vómitos, aversión por el humo de cigarrillo, acolia, coluria, diarrea, artralgias y una erupción cutánea macular transitoria. La enfermedad suele ser transitoria y dura de 1 a 4 semanas. El diagnóstico está dado por la detección del virus y sus componentes:

1. Detección del ARN del VHE en el suero de los pacientes, desde la primera semana de la infección. Si persiste más de 6 meses, se considera una infección persistente, por inmunosupresión.

2. La determinación de Ig específicas frente al VHE es útil para el diagnóstico de hepatitis E aguda; la IgM aparece antes que la IgG, que suele desaparecer a los 3 meses de la infección, mientras que la G persiste durante años.

El tratamiento de la hepatitis E aguda producida por los genotipos 1 y 2, o 3 y 4 se basa en las medidas generales. En los casos en que se presente falla hepática, es importante valorar la administración de ribavirina. La infección crónica expresa una inmunosupresión subyacente; el control de esta suele resolver el cuadro evolutivo. La administración de interferón pegilado durante 3 meses ha mostrado efectividad en pacientes trasplantados y en hemodiálisis; sin embargo, su uso está contraindicado por interferir en la inmunidad y aumentar las tasas de rechazo. En la actualidad, el tratamiento de elección es la ribavirina 600 mg VO/día, durante 3 meses. Tiene una tasa de respuesta virológica (desaparición del ARN-VHE) de un 78%. En pacientes que no responden, se considera prolongar el tratamiento.

## HEPATITIS VÍRICA G

La hepatitis por virus GB tipo C (GBV-C), anteriormente virus de la hepatitis G (VHG), es un ARN recientemente identificado; se ha logrado aislar tres tipos de virus GB con genomas distintos: GBV-A, GBV-B y GBV-C. El GBV-C pertenece a la familia *Flaviviridae*, y también incluye el virus de la hepatitis C que tiene cierta similitud molecular con miembros de esta familia (las secuencias poliproteicas codificadas de GBV-C presentan una secuencia de aminoácidos del 95% con una similitud del 85% de nucleótidos). En base a este alto grado de identidad, también se ha establecido que el GBV-C se transmite como el C a través de la sangre, por vía sexual y verticalmente de madres infectadas al recién nacido; igualmente, existe alta tasa de detección del GBV-C en homosexuales, trabajadoras sexuales y consumidores de drogas inyectables.

El periodo de incubación de GBV-C es de 14 a 20 días, y se ignora el grado de inmunidad secundaria a la infección. Se replica en la sangre periférica, células mononucleares, especialmente en los linfocitos B y T, endotelio vascular, bazo y médula ósea. Puede ser localizado en el citoplasma de las células del huésped; sin embargo, no se ha observado la replicación en las células hepáticas y probablemente el ARN contenido en el GBV-C no se integre al genoma de las células infectadas. Parece que las infecciones persistentes con estos virus son comunes, pero no están asociadas con lesiones hepáticas significativas; sin embargo se han descrito casos de hepatitis aguda y crónica por GBV-C. El hepatotropismo está soportado por la detección del ARN-GBV-C en los hepatocitos y por el desarrollo de una hepatitis aguda fulminante, seguida de transfusiones de sangre o sus derivados, contaminados con el GBV-C. En la hepatitis fulminante el hígado disminuye de tamaño y con el microscópico se revela destrucción de casi todos los hepatocitos y lobulillos hepáticos, los sinusoides presentan macrófagos, eritrocitos y detritos celulares; sin embargo, no se demuestra una respuesta inflamatoria significativa en el parénquima ni en los espacios portales. La elevación de las aminotransferasas en las infecciones por GBV-C no se corresponden con el grado de viremia o la gravedad de los cambios histológicos del hígado; la fosfatasa alcalina y la  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidasa también aumentan en las infecciones por GBV-C.

En un periodo inicial, la concentración del ARN GBV-C en el suero es más alta que en el tejido hepático. Una vez establecida la hepatotoxicidad del virus GBV-C, el siguiente paso es establecer el tropismo del virus en otros tejidos. Se supone que el aislamiento del GBV-C ARN en las muestras de biopsia hepática puede reflejar la replicación viral en el endotelio de los vasos localizados en el hígado. La replicación del ARN GBV-C en monocitos y linfocitos de la sangre periférica, así como el bazo y médula ósea, combinados con la persistencia prolongada del virus en la sangre, sugiere que el virus se replica predominantemente en el sistema hematopoyético.

La coinfección de GBV-C en pacientes con hepatitis por virus B, C y D es significativamente más frecuente que la mono infección. Y se ha demostrado que estas coinfecciones por GBV-C pueden condicionar diferentes estadios evolutivos: hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Las hepatitis asociadas con infecciones GBV-C cursan con manifestaciones clínicas similares a las otras hepatitis; generalmente son subclínicas-anictéricas y el 75% de los casos con parámetros bioquímicos normales. El cuadro clínico de la hepatitis tipo G puede evolucionar en diferentes formas:

1. Recuperación con desaparición del GBV-C del suero y la aparición del anticuerpo anti-E2 (proteína estructural).
2. Desarrollo de una hepatitis fulminante (rara).
3. Desarrollo de una hepatitis crónica con persistencia de ARN y GBV-C en el suero.
4. Presencia del ARN y GBV-C con pruebas bioquímicas del hígado normales.

En infecciones persistentes por VHG se observa fibrosis en el espacio portal, esteatosis y un epitelio fragmentado; la infiltración inflamatoria del espacio porta y el tracto biliar es poco significativa.

El diagnóstico de viremia por GBV-C se hace principalmente mediante la PCR; y para el diagnóstico definitivo se emplean los marcadores virales específicos:

1. Detección del ARN del GBV-C, mediante la técnica de amplificación (reacción en cadena de la polimerasa). Este ARN se ha detectado en los linfocitos y monocitos de la sangre periférica, células del endotelio vascular y hepatocitos. La viremia puede persistir por algunos años. La presencia de ARN GBV-C es un indicador de la persistencia de infección.
2. La infección se acompaña con la formación de anticuerpos específicos contra la proteína E2 de la cubierta viral; este anticuerpo tiene larga duración y puede prevenir reinfecciones. El método de ELISA se ha empleado para detectar anticuerpos contra el GBV-C. El E2 de la cubierta del virus se ha empleado como antígeno. La producción de anticuerpos GBV-C y el cese de la viremia, ocurre en aproximadamente 75% en pacientes inmunocompetentes; seguido por la generación de anticuerpos para la proteína de envoltura E2.

## TRATAMIENTO

Se considera que el interferón- $\alpha$  es efectivo en el tratamiento de la hepatitis crónica por el GBV-C; a la dosis es de 3 millones UI SC, tres veces a la semana por seis meses. Este tiende a normalizar las aminotransferasas y genera la desaparición del ARN GBV-C en aproximadamente 40% de

los pacientes; los enfermos con bajos títulos de ARN GBV-C responden mejor a la terapia que aquellos con títulos altos.

Recientemente, el tratamiento de las hepatitis crónicas en general, se está haciendo con el interferón  $\alpha$  pegilado (de liberación prolongada), que ha resultado superior al interferón de uso corriente; la dosis es de 180  $\mu\text{g}$  SC una vez a la semana por 48 semanas. El interferón  $\alpha$  pegilado se emplea en dosis de 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Las medidas preventivas se basan en:

1. Emplear las precauciones necesarias para evitar la exposición a sangre o líquidos corporales contaminados.
2. Desinfección de equipos contaminados con sangre o líquidos infectados.
3. Desechar adecuadamente inyectadoras, agujas y lancetas para la obtención de sangre.
4. En los Bancos de sangre deben detectarse o emplearse en la sangre los marcadores correspondientes.
5. Restringir la administración de sangre completa no estudiada o, hemoderivados que puedan ser riesgosos.

## Bibliografía

- Brunlon L, Pavkers K. Interferones en Hepatitis G. Aspectos Clínicos, Epidemiológicos y Terapéuticos. En Goodman and Gilman. Editors. Manual of Pharmacology and Therapeutics. The McGraw Hills Companies Inc: Philadelphia. 2008: 830-834.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67(2): 370-398.
- Hepatology 1 Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok Thailand 10330. Address for correspondence. Viroj Wiwanitkit Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand 10330 Email: wviroj@pioneer.netserv.chula.ac.th Manuscript received 4 November, 2004 and accepted 24 November, 2004 Abstract Hepatitis virus infection is an increasing problem.
- Kanwal f, Kramer AM, Cao Y, Li l, El-Serag HB. long-term risk of world hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Hepatology.* 2020; 71(1): 44-45.
- Naito H, Win KM, Abe K. *Journal of clinical microbiology*, April. 1999.p all 12-1220 Identification of novel genotype of hepatitis G virus in Southeast Asia, Department of pathology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo. *Japon. Médico.* 2012; 14(4): 165-172.
- Reyes Romero H, Navarro Rojas P, Palmero Klein K, Porta González L, Reyes Barrios H, de la Parte M. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Luis Razetti. Cátedra de Pediatría Médica B. 2 Cátedra de Medicina Tropical. 3Escuela de Enfermería. Cátedra de Microbiología. Universidad Central de Venezuela. Hospital Vargas de Caracas. Servicio de Imagenología. Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>. *World J Gastroenterol.* 2021 April 28; 27(16): 1691-1715.
- World Health Organization. Web Annex B. WHO estimates of the prevalence and incidence of Hepatitis C virus infection by WHO region, 2015. [cited 19 January 2021]. In: World Health Organization. Sector Strategy on viral hepatitis. [Edited 11 April 2021].

## CAPÍTULO 15

# CIRROSIS HEPÁTICA

ANTONIO FRANCO-USECHE

### INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica y progresiva del hígado, caracterizada por fibrosis difusa, disfunción del flujo venoso hepático, hipertensión portal y falla del órgano. El hígado normal tiene un componente epitelial (hepatocitos), un revestimiento endotelial (células endoteliales), macrófagos tisulares (células de Kupffer), células *natural killer* (NK) y, células mesenquimatosas perivasculares llamadas células estrelladas, que constituyen las células fibrogénicas fundamentales. Tras un estímulo fibrogénico (alcohol, fármacos), las células estrelladas se activan, y son las responsables de la producción de colágeno tipo I (matriz extracelular), proteína implicada en el desarrollo de la fibrosis hepática. La activación de las células estrelladas está mediada por factores que liberan los hepatocitos y las células de Kupffer, como el óxido nítrico, citocinas, prostanoïdes, factores de crecimiento y, metabolitos de la *ciclooxigenasa* y *lipooxigenasa*; estos factores tienen efectos paracrinós en el tejido hepático; como inhibir la activación y proliferación de las células estrelladas y por consiguiente, la producción de colágeno de tipo I; actividad crucial para prevenir la fibrogénesis hepática y detener el daño hepático hacia la cirrosis.

La evolución de la cirrosis hepática puede seguir dos cursos evolutivos: la **cirrosis compensada**, período entre el comienzo de la enfermedad y la primera complicación mayor, y es relativamente largo (mayor de 10 años). En esta etapa los síntomas son menores o ausentes, pero, la persistencia del factor desencadenante hace que las lesiones hepáticas y la presión portal progresan inexorablemente. La **cirrosis descompensada** se define como el período caracterizado por el desarrollo de ascitis, várices esofágicas y encefalopatía hepática; con una sobrevida corta (3-5 años). Se debe insistir en la suspensión de los factores etiopatogénicos: alcohol, drogas, virus y autoinmunidad y, si estas causas son eliminadas se puede retornar a una cirrosis compensada, inclusive a una fase precirrótica.

Otros órganos comprometidos en la cirrosis son el riñón, cerebro y el sistema circulatorio. Actualmente se ha incluido el corazón, pulmones, intestinos, músculos, tiroides, glándulas suprarrenales y el sistema inmune; inclusive se describen mecanismos envueltos en las complicaciones de la cirrosis, como la disbiosis (alteración de la microbiota intestinal) e inflamación sistémica. En muchos pacientes la causa de muerte se debe a un deterioro agudo de su condición clínica, denominado **falla hepática aguda-crónica**, que es promovida por eventos precipitantes.

Un paciente con cirrosis debe llenar criterios de descompensación aguda para hacer el diagnóstico de falla hepática aguda. Esta descompensación está relacionada con la aparición de ictericia, ascitis, coagulopatía, encefalopatía hepática, sangrado gastrointestinal y/o infecciones bacterianas; inclusive, estos pacientes se pueden presentar con insuficiencia renal aguda (IRA) y disfunción de otros órganos. La falla orgánica se estima con el *score* de la Asociación europea para el estudio de la falla hepática aguda-crónica (EASL-CLIF). Los órganos y sistemas que comúnmente fallan en la cirrosis son los riñones (56%), hígado (44%) y el sistema de la coagulación (28%). La falla hepática se evalúa en base a la cantidad de órganos comprometidos; mientras mayor sea el número, el riesgo de mortalidad aumenta (**TABLA 45**). De esta manera (EASL-CLIF) define la falla hepática como una condición que ocurre en la cirrosis hepática, dada por el deterioro agudo de la función de uno o varios órganos (hepática o extrahepática) y con alta probabilidad de muerte. Los criterios del daño hepático se define por la presencia de ascitis, encefalopatía, cifras de bilirrubina, el INR y el tiempo de protrombina (**TABLA 46**).

**TABLA 45.** Score CLIF-SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score).

| Órgano/Sistema                                   | 0    | 1            | 2                                      | 3  | 4   |
|--|------|--------------|--|--|---|
| <b>Hígado</b> Bil. mg/dL                         | <1,2 | >1,2 y <2    | ≥2 y <6                                | ≥6 y <12   | ≥12   |
| <b>Riñón</b> Cr. mg/dL                           | <1,2 | ≥1,2 y <2    | ≥2 y <3,5                              | ≥3,5 y <5  | >5 (o diálisis)                               |
| <b>Cerebro</b> grado de encefalopatía            | No   | I            | II                                     | III  | IV  |
| <b>Coagulación</b> INR                           | <1,1 | ≥1,1 y <1,25 | ≥1,25 y <1,5                           | ≥1,5 y <2,5                                      | ≥2,5 o plaquetas ≤20.000 mm <sup>3</sup>      |
| <b>Circulación</b> PAM mm Hg                     | ≥70  | <70          | Dopamina ≤5, Dobutamina o Terlipresina | Dopamina >5 Adrenalina ≤0,1 o Noradrelanina ≤0,1 | Dopamina >15 Adrenalina >1 o Noradrelanina >1 |
| <b>Pulmón</b> SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | >400 | >300 y ≤400  | >200 y ≤300                            | >100 y ≤200                                      | ≤100  |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>               | >512 | >357 y ≤512  | >214 y ≤357                            | >89 y ≤214                                       | ≤89   |

Bil: Bilirrubina. Cr: creatinina; EH: encefalopatía hepática; INR: razón internacional normalizada; PAM: presión arterial media. Dopamina (µg/kg/min); SaO<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>): saturación o presión arterial de oxígeno (gasometría); FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de O<sub>2</sub>; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno por el oxímetro de pulso.

**TABLA 46.** Score CLIF-SOFA (criterios).

| Parámetros                         | 1       | 2         | 3         |
|------------------------------------|---------|-----------|-----------|
| <b>Ascitis</b>                     | Ausente | Leve      | Moderada  |
| <b>Encefalopatía</b>               | Ausente | Grado 1-2 | Grado 3-4 |
| <b>Bilirrubina (mg/dL)</b>         | <2      | 2-3       | >3        |
| <b>Albumina sérica</b>             | >3,5    | 2,3-3,5   | <2,3      |
| <b>Tiempo de protrombina (TP)*</b> | <4      | 4-6       | >6        |
| <b>INR</b>                         | <1,7    | 1,7-2,3   | >2,3      |

\* segundos por encima del control.



Los pacientes con enfermedad hepática avanzada, ascitis refractaria y encefalopatía están predispuestos a la insuficiencia renal aguda oligúrica, conocida como síndrome hepatorenal (SHR-IRA).

**Síndrome hepatorenal (SHR).** Este síndrome consiste en una IRA, sin alteraciones histopatológicas del riñón. La fisiopatología del SHR-IRA se basa en una vasodilatación arterial esplácnica y sistémica, asociada a una intensa vasoconstricción renal. Esto se ha demostrado por la normalización de la función renal después del trasplante hepático y el éxito del trasplante de riñones de cadáveres donados por estos pacientes. La disminución de la presión arterial media efectiva lleva a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del sistema nervioso simpático visceral que generan una marcada vasoconstricción renal; adicionalmente el aumento de la vasopresina y la endotelina local contribuyen a la reducción del flujo intraglomerular. Los bloqueadores  $\beta$  usados en estos pacientes producen mayor deterioro de la función renal, posiblemente por su efecto hipotensor. Tanto la aldosterona como la vasopresina causan retención de sodio y agua, y el empeoramiento de la ascitis.

La hipertensión portal acentuada genera un gran estrés de los vasos espláncnicos y aumento de la translocación bacteriana del intestino, factores que conducen al incremento del óxido nítrico, prostaciclina y potentes vasodilatadores espláncnicos que contribuyen al estancamiento de la sangre y descenso del volumen circulante sanguíneo efectivo; que, por mecanismos compensatorios generan secuencialmente un estado circulatorio hiperdinámico, caracterizado por aumento del gasto cardíaco, elevación del volumen latido, hipotensión arterial y taquicardia; sin embargo, ante la gravedad y progreso de la enfermedad hepática, el gasto cardíaco no aumenta lo suficiente para compensar la gran vasodilatación.

La clasificación del SHR, propuesta por el Club internacional de ascitis (CIA), divide los pacientes cirróticos con IRA en distintos subgrupos según las patologías subyacentes. Esta clasificación incluye otras causas de IRA, como: **prerenales** por deshidratación grave, uso excesivo de diuréticos e hipovolemia por hemorragia digestiva; **renales**: representan aproximadamente el 30% de todas las causas; como injuria isquémica aguda, necrosis tubular aguda, glomerulonefritis aguda y nefritis intersticial aguda por los ácidos biliares y; **posrenales**: obstructivas; menores del 1%. La IRA está asociada con un elevado riesgo de mortalidad; 31% de estos pacientes hospitalizados no sobreviven a la admisión y la mortalidad reportada a los 12 meses es alrededor de 63%.

Recientemente, el CIA propuso una nueva definición y criterios diagnósticos para SHR-IRA, caracterizado por empeoramiento de la función renal (uremia progresiva) en pacientes con cirrosis avanzada que llenan los siguientes criterios.

#### **Criterios diagnósticos de SHR-IRA del club internacional de ascitis**

- Diagnóstico de cirrosis avanzada y ascitis.
- Diagnóstico de IRA según los criterios de CIA-IRA. Es semejante a una insuficiencia renal prerrenal: sodio urinario bajo (< de 10 mEq/L) e hiperosmolaridad de la orina.
- Ausencia de respuesta a la expansión del volumen plasmático en las primeras 48 horas con albumina a 1 g/kg y retirada de diuréticos.

- Falta de signos macroscópicos de injuria renal estructural; definida como:
  - Carencia de proteinuria.
  - Ausencia de microhematuria (<50 eritrocitos por campo de alto poder).
- Ultratografía renal normal.

Actualmente las opciones terapéuticas para SHR-IRA son de soporte y constituyen un puente para el trasplante hepático

## Disfunción de otros órganos y sistemas en la cirrosis hepática

**Miocardopatía en la cirrosis hepática.** La miocardopatía cirrótica, se describe como las anomalías de la función y respuesta cardíaca que afecta alrededor del 50% de los pacientes. Se caracteriza por una respuesta anormal al *stress* fisiológico y patológico, en pacientes que tienen un bajo gasto cardíaco y vasodilatación sistémica. El bajo gasto cardíaco en pacientes con cirrosis y ascitis refractaria son predictores de SHR-IRA y están asociados a pobre pronóstico.

**Insuficiencia suprarrenal.** Ocurre en el 25% de los cirróticos descompensados; esta tiene un efecto deletéreo sobre el corazón por la caída en la regulación de los receptores adrenérgicos  $\beta$  y la modulación de los efectos de las catecolaminas sobre la contracción miocárdica y la respuesta vascular.

**Inflamación sistémica.** Además de la disfunción hemodinámica; la inflamación sistémica es un factor clave que predispone a la IRA en estos pacientes, particularmente en asociación con la falla hepática aguda-crónica. La mortalidad es 2 veces mayor en pacientes con cirrosis y falla renal, que tienen una evidente respuesta inflamatoria. Igualmente, los enfermos con peritonitis bacteriana espontánea tienen mayores niveles circulantes de citocinas proinflamatorias (interleucina-6, interleucina-8, mercaptoalbúmina 2 y del factor de necrosis tumoral alfa). La inflamación sistémica y la translocación bacteriana han sido propuestas como uno de los mecanismos cruciales que llevan a SHR-IRA, en pacientes con cirrosis avanzada. La inflamación intrarrenal focal se ha descrito como un factor clave para el desarrollo de IRA. En conclusión, la infección e inflamación sistémica llevan a estos pacientes a la falla multiorgánica.

## CIRROSIS Y ENFERMEDADES HEPÁTICAS AUTOINMUNES

Las clásicas enfermedades autoinmunes del hígado que pueden llevar a la cirrosis son la colangitis biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante primaria (CEP) y la hepatitis autoinmune (HAI). En la CBP y CEP el blanco del ataque autoinmune son las células epiteliales biliares y en la HAI son los hepatocitos. En estas enfermedades hay diferencias en el sexo, edad de presentación, riesgo familiar y marcadores bioquímicos (TABLA 47).

**Colangitis biliar primaria.** Es una enfermedad hepática autoinmune, caracterizada por destrucción progresiva de los conductores biliares de pequeño y mediano calibre, con evidencia bioquímica de colestasis. El cuadro histopatológico consiste en una colangitis no supurativa con destrucción del epitelio biliar e infiltración portal de células inflamatorias. Predomina en el sexo femenino y en la edad media. Los títulos altos de anticuerpos antimitocondriales séricos (AAM) son patognomónicos y se detectan hasta en un 95% de estos pacientes; inclusive per-

**TABLA 47.** Características epidemiológicas asociadas con las tres enfermedades autoinmunes del hígado.

|   | CBP   | CEP   | HAI   |
|---|---|---|---|
| Relación mujer/hombre                       | 10/1  | 1/2   | 4/1   |
| Edad promedio de presentación               | 50  | 41  | niños/adolescentes y alrededor de los 40 años   |
| Incidencia                                  | 0,35-5,8/100.000                            | 0-1,3/100.000   | 00,08-3/100.000   |
| Prevalencia                                 | 1,91-40,2/100.000                           | 0-16,2/100.000  | 11,6-35,9/100.000   |
| Riesgo familiar                             | descendencia en 1 <sup>er</sup> grado 4%-6% | desconocido   | desconocido   |
| Alta concordancia entre gemelos monocigotos | 60%   | únicamente casos reportados   | únicamente casos reportados   |
| Nota  | AAM positivos                               | Frecuente asociación con EII. Aumento de riesgo de malignidad hepatobiliar/ colorrectal | <b>HAI tipo 1</b><br>ANA y SMA positivos<br><b>HAI tipo 2</b><br>anti-LKM-1 y anti-citosol hepático tipo1 positivos |

CBP: colangitis biliar primaria CEP: colangitis esclerosante primaria; HAI: hepatitis autoinmne; AAM: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; SMA: anticuerpos antimúsculo liso; LKM: anticuerpos contra los microsomas del hígado y riñón.

sonas sanas con AAM positivos eventualmente desarrollan la enfermedad. Además, se observa elevación de la fosfatasa alcalina y la ganma-glutamyl transpeptidasa; la biopsia hepática revela lesiones de los conductos biliares.

La CBP puede ser desencadenada por “múltiples impactos” en el desarrollo de la autoinmunidad; está asociado a un componente genético y al complejo mayor histocompatibilidad (HLA-DR8). La hipótesis de la imitación molecular postula que microorganismos con epítomos estructuralmente similares a los autocomponentes, dispara una respuesta inmune con promiscuidad interespecies; se ha propuesto *Escherichia coli* y *Novosphingobium aromaticivorans*.

El ácido ursodeoxicólico es el tratamiento estándar para esta enfermedad; mejora, tanto los indicadores bioquímicos como histológicos y prolonga la sobrevida, libre de trasplante, en un significativo número de pacientes.

**Colangitis esclerosante primaria.** Es una enfermedad inflamatoria del epitelio biliar, caracterizada por destrucción progresiva de los conductos biliares de pequeño y mediano calibre; que son afectados por fibrosis concéntrica obliterativa. En contraste a las otras enfermedades hepáticas autoinmunes, la CEP afecta más a hombres, con una edad media de 41 años de edad. La anormalidad bioquímica más común es la elevación de la fosfatasa alcalina sérica y la prueba diagnóstica más confiable es la colangiografía; la cual es específica para visualizar las características estructurales multifocales de los conductos biliares intra y extrahepáticos. La CEP se asocia en un 80% a la colitis ulcerosa; la hipótesis intestino/linfocito, postula que la memoria del linfocito preparado en el intestino migra del tracto gastrointestinal al hígado. Igualmente, ligando 4b7, MAdCAM-1 y la quimiocina cognada para CCRg, CCL25, restringidas al intestino,

son expresadas en forma aberrante en el endotelio venoso portal y el endotelio sinusoidal de estos pacientes. Por otro lado la “hipotesis del intestino hueco”, propone la translocación directa de la flora intestinal vía vena porta; similar a otras hepatopatías autoinmunes. Igualmente, la fuerte asociación genética de HLA-B y HLA clase II, contribuyen a las manifestaciones encontradas en estas enfermedades.

**Hepatitis autoinmune.** Es una enfermedad inflamatoria progresiva y, los blancos son los mismos hepatocitos. Predomina en el sexo femenino, puede presentarse en todas las edades, pero los dos picos de mayor incidencia son la infancia/adolescencia y a los 40 años de edad. Las características bioquímicas de la HAI son altos niveles de aminotransferasas, positividad de AAN y aumento de IgG. La HAI puede ser de tipo I o II. La HAI tipo I es seropositiva para ANA y/o autoanticuerpos antimúsculo liso (SMA) y la HAI tipo II se destaca por la presencia de anticuerpos anti-hígado-riñón (anti LKM-1) y anti-citosol hepático tipo 1 (anti LC-1). La etiología de la HAI sugiere la interconexión entre factores genéticos y ambientales; se asocia a una imitación molecular que puede disparar el desarrollo de la enfermedad en un huésped genéticamente predispuesto; se incriminan los virus: hepatitis C, hepatitis B, citomegalovirus y el del herpes simple. El régimen estándar de tratamiento para HAI, es la prednisolona con o sin azatioprina; un 80% de los pacientes con HAI pueden lograr la remisión.

**Síndrome de superposición.** No es raro encontrar pacientes que presentan componentes de HAI, CBP y CEP; sin criterios diagnóstico definidos. Los más frecuentes son la superposición HAI/CBP y HAI/CEP. La HAI/CBP está presente en un 10% de los pacientes con enfermedad hepática autoinmune y el criterio usado es la presencia de 2 características de HAI (ALAT al menos 5 veces del valor normal, anticuerpos antimúsculo liso positivo, o IgG elevada 2 veces del valor normal) o la biopsia hepática con infiltración linfoplasmocitaria en el espacio porta y; dos de CBP (elevación de la fosfatasa alcalina dos veces del valor normal, gamma glutamil transpeptidasa cinco veces de lo normal y AMA positivos); además, lesiones de los conductos biliares en la biopsia hepática. La superposición HAI/CEP presenta las clásicas características de HAI tipo I positividad de ANA y/o SMA, niveles elevados de IgG y la biopsia revela una hepatitis interfase; además, hay evidencia bioquímica de colestasis, asociación frecuente de colitis ulcerosa, hallazgos histológicos consistentes con CEP; la colangiografía intra y extrahepática confirman el diagnóstico.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis hepática son semejantes cualquiera que sea su etiología. Los síntomas más frecuentes son debilidad, fatiga, anorexia, ictericia y pérdida de la libido. Puede cursar con una gran variedad de signos, sin embargo, es frecuente observar pacientes cirróticos con escasos estigmas de la enfermedad, por ej., con una esplenomegalia o várices esofágicas aisladas. Los hallazgos físicos consisten en una hepatomegalia firme, irregular, no dolorosa y de borde romo, estigmas de hepatopatía crónica como telangiectasias en la región anterosuperior del tórax, eritema en la región hipotenar, contractura de Dupuytren, dedos en palillo de tambor, ginecomastia, distribución feminoide del vello pubiano, caída del vello axilar y torácico, atrofia testicular e hiperplasia parotídea. En la mujer son frecuentes las irregularidades menstruales, amenorrea y esterilidad.

Cuando se establece la hipertensión portal se presenta ascitis, esplenomegalia firme no dolorosa y signos de circuitos portocava, como várices gastroesofágicas, gastropatía hipertensiva, hemorroides internas y red venosa adversa en la pared abdominal y torácica. El sangrado de las várices esofágicas es una causa frecuente que desencadena la encefalopatía hepática; con desenlace fatal en un gran número de estos pacientes. La hipertensión portal es por conveniencia dividida en base a la obstrucción del flujo sanguíneo: antes o más allá del sinusoides hepático: presinusoidal, sinusoidal y postsinusoidal (**TABLA 48**).

**TABLA 48.** Causas de hipertensión portal.

---

**Secundaria a un aumento de la resistencia del flujo venoso portal**

---

**Prehepática (presinusoidal)**

\*Idiopática, compresión por un tumor en el hilio hepático o trombosis de la vena porta (estados de hipercoagulabilidad, hemoglobinuria paroxística nocturna, traumatismo e idiopática)

---

**Hepática**

Presinusoidal: fibrosis, congénita, enfermedades mieloproliferativas, sarcoidosis, esquistosomiasis, enfermedad de Wilson

Sinusoidal y postsinusoidal: cirrosis, hepatitis, enfermedad venooclusiva

---

**Posthepática (postsinusoidal)**

Insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis constrictiva, síndrome de Budd-Chiari

---

**Secundaria a un aumento del flujo venoso portal**

Fístula arteriovenosa, sarcoidosis

---

**Encefalopatía hepática.** Ocurre por el aumento sérico de amonio, ácidos grasos, mercaptanos y aminoácidos aromáticos, que actúan como falsos neurotransmisores; estos productos tóxicos son derivados del metabolismo de sustratos nitrogenados en el intestino, los cuales, al entrar en la circulación portal, no son metabolizados en el hígado cirrótico y pasan a la circulación general por cortocircuitos anatómicos y funcionales; por esta razón se denomina encefalopatía portosistémica como sinónimo de encefalopatía hepática. El paciente presenta alteraciones del humor y la personalidad, deterioro progresivo de la consciencia, rigidez, hiperreflexia osteotendinosa, reflejo de Babinski y aliento desagradable característico (*fetor hepaticus*). La encefalopatía hepática se desencadena generalmente por hemorragias digestivas, transgresiones dietéticas, infecciones, uso de sedantes o diuréticos y estreñimiento. Algunos pacientes con cirrosis pueden presentar encefalopatía crónica, sin embargo, en la mayoría suele aparecer en forma aguda e intermitente, reflejando una descompensación aguda de la función hepática y/o la presencia de uno o más factores desencadenantes. Las manifestaciones clínicas evolucionan en 4 estadios:

- **Estadio I:** euforia o depresión, discreta confusión, lenguaje farfullante (tartamudeo, confuso) e inversión del patrón del sueño.
- **Estadio II:** letargia, desorientación temporo-espacial, confusión moderada y asterixis *flapping tremor* (temblor aleteante).
- **Estadio III:** estupor, desorientación temporo-espacial, lenguaje incoherente y asterixis.
- **Estadio IV:** coma y ausencia de asterixis.

## TRATAMIENTO

Es indispensable actuar sobre las causas desencadenantes: abstinencia absoluta del alcohol, suspender medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tratamiento de la hepatitis vírica crónica activa, controlar la congestión hepática crónica y desobstruir quirúrgicamente el árbol biliar extrahepático; entre otras. Las medidas generales para estos pacientes son limitar el consumo de carnes rojas, evitar las paracentesis masivas > de 1.000 mL (a menos que sea para aliviar una dificultad respiratoria o, que el paciente no responda al tratamiento médico estricto), controlar prontamente las infecciones, evitar el estreñimiento, limitar el uso de sedantes y diuréticos potentes como la furosemida. En pacientes que no respondan a las medidas terapéuticas, que permanezcan con cirrosis descompensada y que reúnan los criterios, el trasplante hepático es el tratamiento de elección. Se requiere un momento apropiado, ya que los altos costos y el fracaso son los grandes obstáculos.

**Dieta.** Cuando no existe inminencia de encefalopatía hepática se debe indicar una dieta rica en calorías, entre 30 a 45 calorías por kg diarias, con un contenido de proteínas alrededor de 1 g/kg, e insistir en los aminoácidos ramificados. Usar complementos vitamínicos, en especial tiamina, 100 mg VO diarias y ácido fólico, 5 mg VO tres veces diarias. Las vitaminas A, D y otras necesarias para el metabolismo celular, se obtienen en los complejos vitamínicos comerciales. La vitamina K<sub>1</sub> se indica en caso de sangrado por insuficiencia hepática y con tiempos de protrombina prolongados. El cloruro de sodio (o sal de cocina) se debe restringir al máximo, a menos de 2 g diarios, sobre todo cuando existe ascitis y/o edema importante de los miembros inferiores. También se debe reducir la ingesta de líquidos.

**Diuréticos.** Debido a que los pacientes con cirrosis padecen de un hiperaldosteronismo secundario, el más recomendado es la espironolactona a la dosis de 200 a 300 mg VO diarios repartidos en dos o tres tomas. Los diuréticos del asa de Henle, como la furosemida, se deben limitar a pacientes con una excreción renal de sodio menor de 10 mEq/L o con grandes edemas; siempre a dosis moderadas, no mayores de 40 mg VO diarios, debido a que pueden producir depleción de sodio, hipovolemia, deterioro de la función renal y desencadenar una encefalopatía hepática.

**Várices esofágicas.** El tratamiento puede ser médico o quirúrgico; aunque estos reducen los sangrados, desafortunadamente no han logrado disminuir la mortalidad del paciente con cirrosis. Los medicamentos usados para prevenir el sangrado son los bloqueadores  $\beta$  no selectivos; por su efecto vasodilatador reduce el gasto cardíaco, la presión de la vena porta, el flujo sanguíneo en el territorio esplácnico y la circulación colateral portosistémica. La dosis de propranolol de acción prolongada oscila entre 40 y 160 mg VO diarios; preferiblemente en las noches; las dosis deben ser suficientes como para reducir la frecuencia cardíaca en un 25%, alrededor de 55 por minuto o, la presión sistólica < de 120 mm Hg. Si no hay tolerancia a los bloqueadores  $\beta$  se puede usar el mononitrato de isosorbide a la dosis de 20 a 40 mg VO c/12 h. Los tratamientos invasivos consisten en escleroterapia (controla el sangrado en un 90%), ligadura endoscópica, derivaciones portocava, particularmente la esplenorenal y los de abordaje percutáneo, como el cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular (TIPS). La ligadura de las várices es superior a los bloqueadores  $\beta$  en la prevención secundaria del sangrado por várices esofágicas. Para la escleroterapia se usan diferentes productos como etanol, polidocanol y oleato de

etanolamina. La escleroterapia y la ligadura de las várices solo se emplean cuando ha ocurrido el primer sangrado y en las primeras 12 horas del ingreso; definitivamente no están indicados como profilácticos en la prevención primaria del sangrado. Otro tratamiento médico incluye la administración de vasoconstrictores, como terlipresina, somatostatina, o sus análogos como el octreótido o vapreotide.

**Encefalopatía hepática.** Cuando es inminente (somnolencia, asterixis y confusión) se debe corregir lo más pronto posible:

1. Hacer un tacto rectal para determinar la presencia de melenas o enterorragia. Si hay criterios de sangrado digestivo superior, se debe hacer una endoscopia para definir el sitio del sangrado.
2. Restringir la ingesta de proteínas y, si es posible, iniciar la alimentación parenteral con aminoácidos de cadena ramificada.
3. Corregir el desequilibrio hidroelectrolítico: deshidratación, hipopotasemia e hiponatremia.
4. Lactulosa. Es un polisacárido sintético no absorbible que tiene la propiedad de desdoblarse en ácido láctico y ácido acético; al crear un medio ácido en la luz intestinal en forma indirecta, impide la amoniogénesis por parte de las bacterias intestinales y la absorción del amoníaco; además tiene un efecto laxante osmótico suave. La dosis es de 30 a 60 mL VO cada 4 horas, lo mínimo suficiente como para favorecer 2 a 4 evacuaciones diarias semidiarreicas. También se usa como enema el ácido acético diluido.
5. Antibióticos que inhiban la flora intestinal. Indicar uno de estos: metronidazol 500 mg VO o IV cada 8 h; rifaximina 200-400 mg VO cada 6 horas; cefotaxima, 500 mg IV cada 6 horas o ciprofloxacino 500 mg VO cada 12 horas. La rifaximina contribuye a disminuir la incidencia de IRA, incluyendo el SHR-IRA.

**Hepatitis alcohólica.** La terapia con prednisolona está indicada en pacientes con hepatitis alcohólica grave. El *score* de Lille es usado para la identificación temprana de pacientes que no tendrían respuesta al tratamiento (ver programa online). Es calculado en base a la edad, albúmina, bilirrubina, tiempo de protrombina, falla renal, creatinina y los cambios que surgen entre los días 0 y 7 con el uso de la prednisolona. El *score* va de 0 a 1; > de 0,45 al séptimo día de tratamiento indica falla de la respuesta a la prednisolona y baja la probabilidad de supervivencia; por el contrario, un *score* < de 0,45 indica respuesta positiva al tratamiento, y debe ser continuado por 28 días.

**Trasplante hepático.** Es el único tratamiento definitivo para la falla hepática aguda. El manejo médico incluye el tratamiento de los eventos precipitantes y cuidados de soporte que son realizados frecuentemente en la UCI. Las estrategias preventivas incluyen tratamiento efectivo de la hepatitis vírica crónica activa e infecciones bacterianas, con el uso de agentes antimicrobianos que eviten la falla hepática fulminante.



## Bibliografía

- Amin, AA. Epidemiology, pathophysiology and management of hepatorenal syndrome. *Semin Nephrol.* 2018; 39: 17-30.
- Arroyo V. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nature Review/ Disease Primers.* 2016; 2: 1-18.
- Arroyo V. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2137-2145.
- Arroyo V. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis.* 2008; 28: 81-87.
- Flamm SL. Complications of cirrhosis in primary care: Recognition and management of hepatic encephalopathy. *Am J Med Sci.* 2018 Sep; 356(3): 296-303.
- Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1655-1660.
- García G, Bosch J. Management of varices and variceal haemorrhage in Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 823-32.
- Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, et al. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2021 Oct 9; 398(10308): 1359-1376.
- Liberal R, Grant CR. Cirrhosis and autoimmune liver diseases. *World J Hepatol.* 2016; 8(28): 1157-1168.
- Menon KVN & Kamath PS. Management of the complications of cirrhosis. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75(5): 501-509.
- Moran S, López-Sánchez M, Milke-García MDP, et al. Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2021 Jun 14; 27(22): 3050-3063.
- O'Brien AO, Williams R. Nutrition and end stage liver disease: Principles and Practice. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1729-1334.
- Sarin SK, Lamba GS, Kumar DM. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med.* 1999; 340: 988-993.
- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014 May 17; 383(9930): 1749-61.
- Vera M, Nieto N. Células estrelladas hepáticas y hepatopatía alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006; 98: 674-684.
- Wadei, HM, Mai ML, Ahsan N, et al. Hepatorenal syndrome: Pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 1066-1079.

## CAPÍTULO 16

# ASCITIS

SATURNINO FERNÁNDEZ-BERMÚDEZ

### INTRODUCCIÓN

La ascitis se define como la acumulación de líquido de cualquier naturaleza, mayor de 200 mL, en la cavidad peritoneal. El 75% de los casos se debe a la cirrosis hepática, el 12% a las neoplasias, el 8% a la insuficiencia cardíaca crónica descompensada y el 5% restante a enfermedades renales y pancreáticas, la pericarditis constrictiva y tuberculosis. La orientación de este capítulo está dirigida básicamente a la ascitis por cirrosis; primero por su gran frecuencia y segundo por las diferentes alternativas terapéuticas. El tratamiento de la ascitis, de diferentes etiologías a la cirrosis, puede ser médico o quirúrgico y radical o paliativo, y depende de la naturaleza de la enfermedad.

Las causas de la ascitis pueden englobarse en los siguientes grupos, de acuerdo al mecanismo fisiopatológico:

1. **Disminución de la presión coloidosmótica de la sangre (hipoalbuminemia).** Cirrosis hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica (ERC), desnutrición y enteropatía perdedora de proteínas.
2. **Hipertensión portal.** La obstrucción del drenaje de la porta produce un gradiente a través de los capilares espláncnicos que puede ser *presinusoidal*: obstrucción de la vena porta por trombosis, compresión tumoral y por fibrosis hepática, como en la esquistosomiasis; *sinusoidal*: cirrosis, hepatocarcinoma, metástasis hepáticas y *postsinusoidal*: trombosis de las venas supra hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) u obstrucción de la cava inferior, insuficiencia cardíaca crónica congestiva y pericarditis constrictiva.
3. **Alteración de la permeabilidad capilar y/o peritoneal.** Se puede deber a neoplasias: carcinomatosis peritoneal, tumores (páncreas, ovario, colon, hígado o estómago), mesotelioomas, pseudomixoma peritoneal y síndrome de Meigs; este último se describe clásicamente como un tumor benigno del ovario (fibroma), ascitis y derrame pleural derecho. Peritonitis (bacteriana, biliar, tuberculosa o micótica).
4. **Obstáculo de la circulación linfática.** Por daño anatómico de los linfáticos (a veces quiloperitoneo) por carcinoma retroperitoneal, intraabdominal o torácico; traumatismos; linfadenitis mesentérica por TBC; adherencias y bandas peritoneales; linfomas y obstrucción del conducto torácico por tumores.
5. **Patología de órganos intraabdominales.** Pancreatitis y ruptura de quistes o vísceras huecas.

**Fisiopatología de la ascitis en cirrosis.** La formación de ascitis en los pacientes cirróticos es el resultado de varios factores; aunque la hipertensión portal es la principal causa y su factor iniciador, el desbalance del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la hipoprotei-nemia también juegan un papel importante.

1. **Hipertensión portal.** La cirrosis conduce a grados variables de hipertensión portal, por deformación y oclusión de los vasos intrahepáticos y obstrucción del flujo venoso sanguíneo portal. Un aumento tanto de la presión intravascular en el sistema venoso portal y de la presión hidrostática capilar, hace que el líquido se filtre a la cavidad abdominal. La ascitis rara vez ocurre con una presión venosa portal menor a 12 mm Hg (<1,6 kPa).
2. **Potenciación de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).** La hipertensión portal aumenta la actividad del SRAA al producir cambios circulatorios esplácnicos y sistémicos, que llevan a la retención de sodio y agua; esta es la principal causa de la formación y persistencia de la ascitis.
3. **Aumento de la secreción y la actividad de otras sustancias vasoactivas.** En la cirrosis hay un aumento en la secreción y actividad del péptido natriurético auricular, prostaglandinas y otros péptidos vasoactivos. Esto genera una gran dilatación de las arteriolas esplácnicas (arteria celiaca y mesentéricas) que conduce al aumento del flujo venoso; además, aumento de la presión capilar y flujo linfático del intestino delgado que llevan a un aumento de la retención de sodio.
4. **Hipoalbuminemia.** En la cirrosis, la síntesis de albúmina se reduce notablemente, lo que provoca una caída de la presión coloidosmótica plasmática. Esto promueve la salida de líquido del plasma a la cavidad abdominal, que contribuye a la ascitis.
5. **Obstrucción del drenaje linfático.** En la cirrosis, la vasculatura intrahepática puede obstruirse, al mismo tiempo que aumenta la producción de linfa hepática. Se forma ascitis cuando el reflujo linfático excede la capacidad de drenaje de los conductos torácicos. La ascitis quillosa se forma si hay obstrucción y ruptura de la cisterna del quilo.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ascitis, cuando es mínima o moderada, por lo general no produce síntomas, pero cuando es masiva causa una serie de manifestaciones por compresión, como llenura postprandial, reflujo gastroesofágico, anorexia, dolor abdominal, dificultad respiratoria e incapacidad para dormir. Las complicaciones más importantes de la ascitis por cirrosis son la encefalopatía hepática, la peritonitis bacteriana espontánea, la ruptura de una hernia umbilical, descompensación cardiovascular y hemorragias por várices gastroesofágicas.

Es necesaria la cantidad de 1.000 mL de líquido ascítico para poder ser detectado con el examen físico. Clínicamente a la inspección, se observa un abdomen distendido, con piel brillante, ombligo prominente y abultamiento de los flancos “abdomen batracóide”. Se puede observar también un patrón venoso en el centro del abdomen “*caput medusae*” con una dirección del flujo que se aleja del ombligo, hacia arriba y abajo, expresión de la hipertensión portal. A la palpación, el signo de “peloteo o tempano” se refiere al golpe que producen las vísceras aumentadas de tamaño o tumores cuando se presiona bruscamente la superficie de la

pared abdominal, en presencia de líquido. A la percusión se encuentra matidez desplazable o cambiante (el líquido se moviliza hacia las zonas declives, al cambiar al paciente de posición); además, la onda líquida ascítica o “signo de la oleada”. Las colecciones pequeñas de líquido ascítico se pueden detectar con el paciente en posición genupectoral o “mahometana” (boca abajo, apoyándose en las rodillas y manos); al percutir desde los flancos hacia el ombligo, se consigue la matidez en la parte más declive.

La **peritonitis espontánea** se sospecha cuando un paciente con ascitis desarrolla fiebre, dolor abdominal, disminución de los ruidos hidroaéreos, hipotensión arterial y encefalopatía hepática, sin desencadenantes aparentes. La hipótesis más aceptada sobre la fisiopatología sugiere la siguiente secuencia de eventos: traslocación bacteriana desde la luz intestinal, a través de la mucosa, a los ganglios linfáticos mesentéricos; progresión de las bacterias a lo largo de los conductos linfáticos y contaminación de la sangre por la linfa infectada, lo cual genera una bacteriemia prolongada. La ascitis al llegar a contaminarse con bacterias, se produce un crecimiento bacteriano en un medio con una capacidad opsonizante disminuida y la infección generalmente es monomicrobiana. El líquido ascítico, en esta condición, puede ser turbio y revela leucocitos mayores de  $500 \text{ mm}^3$  con más de 50% de neutrófilos ( $>$  de 250 neutrófilos por  $\text{mm}^3$ ) y un pH menor que el del plasma ( $<$  de 7,35). Los gérmenes más frecuentes son: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus grupo D*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, y menos frecuentemente los anaerobios. Se deben tomar 10 mL de líquido ascítico y sembrarlo en medios de hemocultivos. Debido a que la concentración de bacterias en el líquido ascítico es generalmente baja, solo es positivo en un 40%; simultáneamente se deben realizar hemocultivos. La “ascitis neutrocítica cultivo negativo” se refiere a una peritonitis bacteriana espontánea con cultivo negativo; por el contrario, la “bacteriascitis” cursa con cultivo positivo, polimorfonucleares menos de  $250 \text{ mm}^3$  y ausencia de signos de infección sistémica o peritoneal. Ambas entidades clínicas requieren el uso de antibióticos.

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de un paciente con ascitis es imprescindible hacer una historia clínica exhaustiva y un examen físico minucioso. En la anamnesis se debe investigar la historia de ingesta de alcohol (El consumo de riesgo es un nivel o patrón de consumo de alcohol que puede causar daños en la salud si el hábito del consumo persiste, y es descrito por la OMS como consumo medio regular de 20 a 40 g de alcohol diarios en mujeres, y de 40 a 60 g en hombres). El consumo perjudicial se define como un patrón en el beber que causa daños a la salud física o mental y está definido por la OMS como el consumo regular y por tiempo prolongado, mayor de 40 g diarios de alcohol en mujeres, y más de 60 g diarios en hombres), un episodio previo de ictericia, hematoquecia o cambios del hábito intestinal. Esta información puede aumentar el índice de sospecha de cirrosis, nefrosis o un tumor de colon con metástasis peritoneales. También se debe investigar antecedentes de transfusiones, promiscuidad sexual, tatuajes y uso de drogas ilícitas intravenosas, para orientar la probabilidad de una hepatitis vírica crónica. Si al examen físico, el hígado es de tamaño y consistencia normal, la hipertensión portal probablemente sea presinusoidal o extrahepática; si el hígado es firme o no se palpa la causa de la ascitis probablemente es una cirrosis; si es de consistencia leñosa y macronodular la causa probable es una infiltración

tumoral. Si hay dolor a la palpación del hígado y reflujo hepato-yugular la causa probable es una insuficiencia cardíaca congestiva. Otros hallazgos al examen físico, cuando están presentes orientan a la etiología de la ascitis, el eritema palmar y las telangiectasias (angiomas “arácnidos”) sugieren cirrosis; una linfadenopatía supraclavicular orienta a una neoplasia gastrointestinal. Un nódulo peri-umbilical (nódulo de la hermana María José), de consistencia aumentada sugiere metástasis de un tumor primario pélvico o gastrointestinal.

Es sumamente útil analizar el líquido ascítico desde diferentes puntos de vista: propiedades organolépticas, citoquímico, estudios microbiológicos (coloración de Gram, Ziehl Nielsen, cultivos para bacterias, hongos y BK) y citología. Los procedimientos auxiliares empleados para el diagnóstico de la ascitis son:

**Líquido ascítico.** La paracentesis se hace de preferencia en zonas avasculares, como la parte media de la línea umbilico-púbica o las fosas ilíacas, preferiblemente la izquierda, con una aguja o catéter N° 14 o 16. Pueden extraerse hasta 50 mL con fines diagnósticos. Hay que asegurarse que el tiempo de protrombina no sobrepase 6 segundos del control y que el recuento plaquetario no sea inferior a  $50 \times 10^9/L$ .

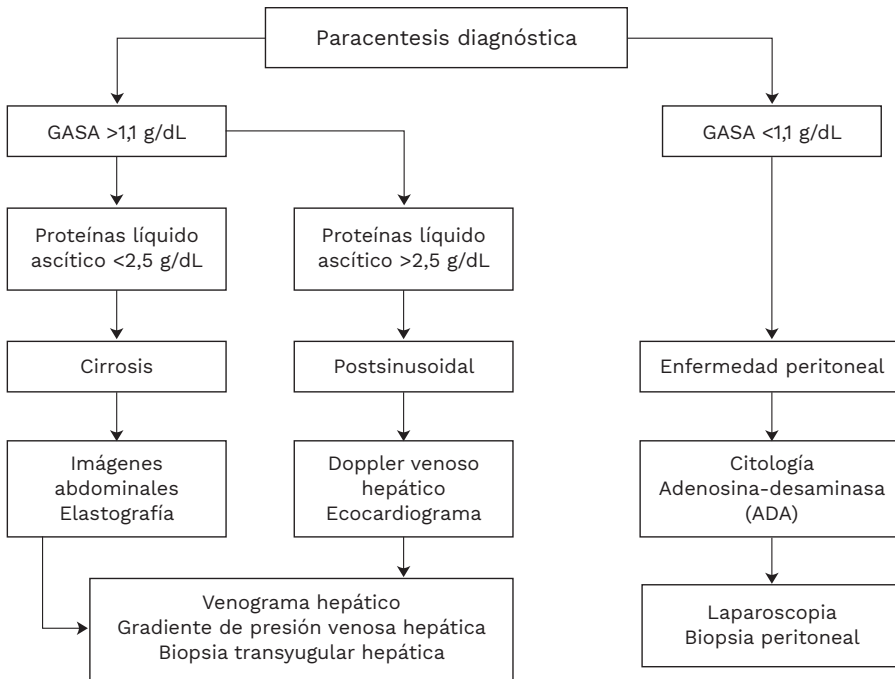
El análisis del líquido es importante para orientar el diagnóstico de la enfermedad; con un gradiente albúmina sérica-líquido ascítico (GASA) mayor o igual a 1,1; se observan en la hipertensión portal por cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis constrictiva, hepatitis fulminante, trombosis de la vena porta y mixedema. Un GASA menor a 1,1, sugiere que la ascitis no es por hipertensión portal, sino por neoplasias, peritonitis (piógena o tuberculosa), síndrome nefrótico, y enfermedades pancreáticas (pancreatitis crónica o pseudoquistes). La **ascitis quillosa** se encuentra en la obstrucción de los linfáticos peritoneales o del conducto torácico por traumatismos, tumores, tuberculosis peritoneal, filariasis y, eventualmente, en el síndrome nefrótico. Las características del quiloperitoneo son de un líquido turbio, lechoso o cremoso por la linfa, con aumento de los triglicéridos (más de 1.000 mg/dL) y glóbulos microscópicos de grasa que se tiñen con Sudán III. La citología coloreada con Papanicolaou puede ser positiva en un 50% a 60% de pacientes con neoplasias.

El gradiente de presión venosa hepática es el “estándar de oro” para el diagnóstico de hipertensión portal; sin embargo, en la práctica clínica se recurre a gradiente albúmina sérica-líquido ascítico (GASA). La sensibilidad y especificidad del GASA es de 93% y 47% respectivamente (**FIG. 10**).

Cuando predominan glóbulos rojos se piensa en tuberculosis, neoplasias y pancreatitis; polimorfonucleares en peritonitis bacteriana; linfocitos en tuberculosis; y células atípicas o malignas, en cáncer. El aumento exagerado de la fosfatasa alcalina en el suero sugiere neoplasia del hígado.

Los pacientes cirróticos presentan hiponatremia dilucional, aunque el contenido total de sodio esta exageradamente elevado por el hiperaldosteronismo secundario; además, se puede observar hipopotasemia, prolongación del tiempo de protrombina y disminución de la albumina sérica.

La **ascitis maligna** es la más hemorrágica; sin embargo, puede ser quillosa o mucinosa; además, leucocitos  $> 1.000$  por  $mm^3$ , con más de 70% de linfocitos. En estos procesos malignos se han encontrado elevadas una serie de sustancias que orientan al diagnóstico: colesterol

**FIG. 10.** Algoritmo para definir la etiología de la hipertensión portal según el GASA.

mayor de 100 mg/dL; fibronectina mayor de 85 mg/dL, esta es una glicoproteína opsonizante, de alto peso molecular, derivada de la matriz extracelular de muchos tejidos, sintetizada por macrófagos, fibroblastos, hepatocitos y células neoplásicas; ácido siálico, mayor de 300 mg/dL; este es un sacárido constituyente de la superficie celular (glicoproteína y glucolípido) y la ferritina, mayor de 3.000 mg/mL; esta proteína almacena hierro, presente en todas las células del organismo, pero fundamentalmente en el sistema mononuclear fagocítico y el parénquima hepático. El diagnóstico definitivo de la ascitis maligna se establece con la biopsia a través de una laparotomía o laparoscopia.

Para el diagnóstico de la peritonitis tuberculosa, además de las pruebas convencionales (demostración del BK en el líquido y la biopsia peritoneal), se puede evaluar la actividad de la *adenosina-desaminasa* (ADA), enzima que cataliza la conversión de adenosina a inosina y es liberada por los linfocitos y macrófagos durante la respuesta inmune celular; un valor superior a 32 U/L tiene una sensibilidad de un 95% y especificidad del 98% en pacientes con peritonitis tuberculosa.

- **Radiografía simple del abdomen.** Son sugestivos de ascitis una imagen difusa homogénea en “vidrio esmerilado”, pérdida de la línea de la grasa peritoneal y borramiento de la imagen de los músculos psoasílicos.
- **Ultrasonido abdominal.** Permite diferenciar si el líquido es libre o tabicado, o si hay un tumor sólido asociado. Puede detectar hasta 100 mL de líquido en el espacio de Morrison (entre el lóbulo hepático derecho y el riñón). Junto con la TC, es una excelente guía para practicar biopsias con aguja fina de tumores o masas.

- **TC abdominal.** Sirve para confirmar los hallazgos del ultrasonido.
- La Sociedad Británica de Gastroenterología y la Asociación Británica para el Estudio del Hígado han establecido una guía para el diagnóstico clínico y manejo de la ascitis en pacientes con cirrosis, basados en la paracentesis diagnóstica en ascitis de nueva aparición:
- Se recomienda una paracentesis diagnóstica en todos los pacientes con ascitis de nueva aparición.
- El análisis inicial del líquido ascítico debe incluir la concentración de proteína total y el cálculo del gradiente de albúmina sérica/albumina del líquido ascitis (GASA).
- Considerar el análisis del líquido ascítico para citología, amilasa, péptido natriurético cerebral (BNP) y la *adenosina desaminasa*.
- Paracentesis diagnóstica debe hacerse sin demora para descartar la peritonitis espontánea en todos los pacientes cirróticos con ascitis y fiebre, al ingreso hospitalario. El recuento de neutrófilos en el líquido ascítico  $>250 \text{ mm}^3$  sigue siendo el *estándar de oro* para el diagnóstico; se hace mediante microscopía o utilizando recuentos automáticos, basados en citometría de flujo, para el recuento y diferenciación de células.
- Paracentesis diagnóstica en pacientes con hemorragia gastrointestinal, *shock*, fiebre u otros signos de inflamación sistémica, síntomas gastrointestinales, encefalopatía hepática y en pacientes con empeoramiento súbito y progresivo de la función hepática o renal.
- Hacer un cultivo de líquido ascítico al lado de la cama del paciente e introducirlo en frascos de hemocultivo, con el objetivo de guiar la elección del antibiótico cuando se sospeche peritonitis.

La terapia antibiótica empírica inmediata debe determinarse teniendo en cuenta el contexto de la peritonitis (adquirida en la comunidad o asociada a la atención hospitalaria), la gravedad de la infección y el perfil de resistencia bacteriana local. La cefotaxima se considera aceptable, pero la elección del antibiótico debe guiarse por los patrones y el protocolo de resistencia local. Los antibióticos de elección, mientras se recibe el resultado del cultivo y antibiograma, son la cefotaxima, ceftriaxona, piperacilina-tazobactam o las quinolonas por 10 a 14 días. Debido a la alta tasa de recurrencias (alrededor de 70% en el primer año), se ha sugerido el uso profiláctico con rifaximina 800 a 1.200 mg/día VO, ciprofloxacino (750 mg/semanal) o trimetoprim-sulfametoxazol, una tableta de doble concentración/día. La peritonitis bacteriana espontánea se complica frecuentemente con el síndrome hepatorenal. Se ha demostrado que se reduce esta eventualidad con la administración de albumina a la dosis de 1,5 g/kg en 6 horas y al tercer día, 1 g/kg.

- Se debe considerar una segunda paracentesis diagnóstica a las 48 horas de iniciado el antibiótico para comprobar la eficacia de la terapia en pacientes que tienen una respuesta aparentemente inadecuada o cuando se sospecha peritonitis bacteriana secundaria.
- Los pacientes que presentan hemorragia gastrointestinal y ascitis deben recibir tratamiento antibiótico profiláctico; la cefotaxima se ha estudiado ampliamente, para prevenir el desarrollo de la peritonitis espontánea.
- Los pacientes que se hayan recuperado de un episodio de una peritonitis espontánea deben recibir tratamiento para prevenir nuevos episodios con norfloxacino 400 mg/día VO o, ciprofloxacino 500 mg/día VO o cotrimoxazol (800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim/día VO).



- Se debe ofrecer profilaxis primaria a los pacientes considerados de alto riesgo, definido por una cifra de proteínas del líquido ascítico  $<1,5$  g/dL.

## TRATAMIENTO

La efectividad y el cumplimiento del tratamiento médico en los pacientes con ascitis por cirrosis hace poco probable que se recurra a procedimientos quirúrgicos como el “*shunt*” peritoneocavo o las derivaciones portocava. En líneas generales, se espera una pérdida progresiva de peso de 0,5 a 1 kg diario en pacientes con edema. En la ascitis diferente a la del cirrótico, se orienta básicamente a la terapéutica de la enfermedad primaria o subyacente, como la tuberculosis o las enfermedades que produzcan GASA de bajo gradiente; sin embargo, en otras enfermedades, el tratamiento es eminentemente paliativo, como la carcinomatosis peritoneal, la trombosis de la vena porta y el síndrome de Budd-Chiari. El tratamiento recomendado para la ascitis del paciente con cirrosis es el siguiente:

**Reposo** relativo en cama para favorecer la diuresis.

**Restricción de la ingesta del sodio.** Los pacientes con cirrosis y ascitis deben tener una dieta moderadamente restringida en sal con una ingesta diaria de sal de no más de 2 g (87 a 113 mEq/L de sodio). Esto se traduce en una dieta sin sal añadida y evitando las comidas precocidas. Cuando la retención de sodio es muy acentuada, a veces es necesario reducir su ingesta a 0,5 g al día. Los pacientes con cirrosis y ascitis deben recibir asesoramiento de un nutricionista, sobre su dieta y el contenido de sodio.

**Restricción de líquidos.** La restricción de líquidos a 1-1,5 L/día debe reservarse para pacientes que están clínicamente hipervolémicos con hiponatremia marcada (sodio sérico  $<125$  mEq/L). La hiponatremia hipovolémica durante el tratamiento con diuréticos debe tratarse con la suspensión de estos y la expansión del volumen plasmático con solución salina normal.

**Diuréticos.** Están fundamentalmente indicados cuando la excreción de sodio urinario es menor de 10 meq/L en la orina de 24 horas; el objetivo es elevar la eliminación renal de sodio por encima de 80 meq en 24 horas. Los diuréticos se deben comenzar con dosis bajas y observar la respuesta, porque pueden desencadenar desequilibrio hidroelectrolítico, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal. El diurético de elección es la espironolactona, inhibidor de la acción de la aldosterona en el túbulo contorneado distal; esta elimina el sodio y se reabsorbe potasio, que de hecho mejora la hipopotasemia frecuente en estos pacientes. En pacientes con la primera presentación de ascitis moderada, la monoterapia con espironolactona (dosis inicial de 100 mg, hasta 400 mg) es razonable. En aquellos con ascitis grave recurrente, que requieran una diuresis más rápida (particularmente en pacientes hospitalizados), se considera el tratamiento combinado de espironolactona (dosis inicial de 100 mg, hasta 400 mg) más furosemida (dosis inicial de 40 mg, hasta 160 mg). Todos los pacientes que inician diuréticos deben ser monitoreados para detectar eventos adversos. Casi la mitad de las personas requieren la suspensión del diurético o la reducción de la dosis. Un 40% aproximado de los pacientes cirróticos no responden a la espironolactona, particularmente si el sodio urinario es menor de 30 meq/L; por esta razón se deben asociar diuréticos del asa de Henle, como la furosemida.

La falta de respuesta al tratamiento convencional de la ascitis y su aumento progresivo, con o sin dolor abdominal, hacen pensar en una enfermedad asociada o una complicación de la ascitis, como los tumores o absceso hepático, carcinomatosis peritoneal o peritonitis espontánea. En todos estos pacientes se observa deterioro del estado general, anorexia, fiebre, pérdida de peso, aumento de la hepatomegalia y alteración de las pruebas hepáticas.

**Paracentesis masiva terapéutica.** En pacientes con hipertensión portal, actualmente se recomienda la extracción de hasta de 3 a 4 litros diarios; en especial cuando el paciente no mejora con las medidas anteriores o existe dolor abdominal, dificultad respiratoria o inminencia de ruptura de una hernia umbilical por la distensión. Tiene el inconveniente de producir complicaciones sino se toman ciertas medidas: hipotensión arterial por depleción de volumen, encefalopatía hepática, empeoramiento de la función hepática, insuficiencia renal, expoliación de proteínas, hiponatremia, infección y sangrado. Para evitar estas complicaciones se recomiendan las siguientes precauciones:

- Los pacientes deben dar su consentimiento informado para una paracentesis terapéutica o diagnóstica, se debe considerar la guía con ultrasonido cuando esté disponible durante la paracentesis de gran volumen para reducir el riesgo de eventos adversos.
- No se recomienda la medición de rutina del tiempo de protrombina y el recuento de plaquetas antes de la paracentesis terapéutica o diagnóstica y la infusión de productos sanguíneos.
- La albúmina (como solución al 20% o 25%) debe infundirse después de que se haya completado una paracentesis mayor de 5 L, a una dosis de 8 g de albúmina /L de ascitis eliminada.
- La albúmina (al 20% o al 25%) se puede considerar después de una paracentesis menor de 5 L a una dosis de 8 g de albúmina/L de ascitis extraída en pacientes con falla hepática aguda, con alto riesgo de lesión renal aguda posparacentesis.
- En pacientes con peritonitis bacteriana espontánea o creatinina sérica elevada, se recomienda la perfusión de 1,5 g de albúmina/kg en las 6 horas posteriores al diagnóstico, seguida de 1 g/kg al tercer día. Iniciar el uso de diuréticos inmediatamente para impedir la reaparición de la ascitis.

**Shunt peritoneo-venoso.** Es un tratamiento eficaz y rápido para la ascitis refractaria no infectada; solo el 5% a 10% de los pacientes son elegibles para este procedimiento. Se utiliza el dispositivo de LeVeen, que consiste en un catéter que se coloca en la cavidad peritoneal, a nivel del hipogastrio; luego se conecta a una válvula especial de una sola vía en la pared abdominal, de donde sale un tubo de silicón que atraviesa el tejido subcutáneo para desembocar en la vena cava superior. El líquido circula desde la cavidad peritoneal gracias al gradiente abdominotorácico inspiratorio. No es recomendable en hepatopatías graves, várices esofágicas sangrantes, insuficiencia cardíaca, historia de peritonitis espontánea, ictericia mayor de 4 mg dL y derrame pleural. Pueden ocurrir complicaciones graves como trombosis de venas centrales, edema pulmonar, CID, septicemias, hemorragia subcutánea y obstrucción del catéter; razones por las que ha caído en desuso. Para evitar complicaciones como la CID o el edema pulmonar se recomienda la remoción del líquido ascítico durante el acto quirúrgico. Lamentablemente no existen diferencias significativas en la supervivencia de pacientes tratados con *shunt* peritoneovenoso y el tratamiento médico. Actualmente se emplea el *shunt portosistémico transyugular intrahepático* (TIPS) que no requiere anestesia ni es invasivo. Consiste en la introducción, bajo control

angiográfico, de una endoprótesis (*stent*) a través de la yugular hasta las venas suprahepáticas y al propio hígado, lo que crea una derivación portocava directa. Tiene el inconveniente de que se obstruye y desencadena encefalopatía hepática con frecuencia.

**Derivación de *stent* portosistémico intrahepático transyugular (TIPSS).** TIPSS descomprime el sistema portal creando una comunicación artificial entre el sistema porta y las venas hepáticas. La TIPSS dan como resultado un aumento del gasto cardíaco y una disminución de la resistencia vascular sistémica a corto plazo. Considerar el TIPSS en pacientes con ascitis refractaria.

- Se debe tener precaución si se considera TIPSS en pacientes con edad mayor de 70 años, bilirrubina sérica  $>2$  mg/dL, recuento de plaquetas  $<75 \times 10^9/L$ , modelo para la enfermedad hepática en fase terminal con puntuación  $\geq 18$ , encefalopatía hepática actual, infección activa o síndrome hepatorenal.
- El TIPSS debe considerarse en pacientes con hidrotórax hepático después de discutirse con un equipo multidisciplinario.
- En pacientes con hidrotórax hepático que no se someten a un TIPSS y/o una evaluación de trasplante de hígado, se deben considerar intervenciones paliativas como alternativa.

**Shunt porto-cavo.** Se usa de preferencia para várices esofágicas sangrantes, particularmente el “*shunt*” espleno renal. El único *shunt* que mejora la ascitis es el portocava latero-lateral, pero desafortunadamente no aumenta la sobrevida de estos pacientes.

**Bloqueadores  $\beta$  no selectivos y ascitis.** La ascitis refractaria no debe considerarse una contraindicación para estos bloqueadores. Los pacientes con ascitis refractaria que estén tomando bloqueadores  $\beta$  deben ser monitoreados de cerca, y la reducción o interrupción de la dosis puede ser apropiada en aquellos que desarrollen hipotensión o disfunción renal aguda progresiva.

**Bomba de ascitis automatizada de bajo flujo (ALFAbomba).** El sistema ALFAbomba consta de una bomba programable con batería implantada por vía subcutánea. Está conectada a catéteres que transfieren la ascitis desde la cavidad peritoneal a la vejiga, de donde se elimina con la orina. Inicialmente, dos estudios multicéntricos de seguridad y eficacia informaron una reducción sustancial del número y el volumen de paracentesis en pacientes con cirrosis avanzada y ascitis refractaria. Sin embargo, los efectos adversos directamente relacionados con el dispositivo se produjeron hasta en un 39% de los casos. En pacientes con ascitis refractaria, la ALFAbomba redujo significativamente la necesidad de paracentesis y se asoció con un cuestionario de enfermedad hepática crónica significativamente mejorado, parámetros nutricionales como la fuerza de agarre de la mano y el índice de masa corporal. El 62% de los pacientes no requirieron paracentesis de gran volumen después de la inserción de la bomba. El dispositivo no tuvo ningún efecto sobre la supervivencia. Actualmente, se recomienda que la ALFAbomba se utilice solo con arreglos especiales para la condición clínica, el consentimiento y la auditoría o la investigación.

**Cuidados paliativos.** Los pacientes con cirrosis y ascitis a menudo refieren una mala calidad de vida; este es un predictor independiente de mortalidad a los 12 meses. Solo una minoría de pacientes con cirrosis avanzada reciben cuidados paliativos oportunos. A los enfermos con ascitis refractaria que no se someten a evaluación para trasplante de hígado se les debe ofrecer una atención para cuidados paliativos. Además de la paracentesis de gran volumen repetida,

también deben considerarse intervenciones paliativas alternativas para la ascitis refractaria como drenajes abdominales tunelizados, paliativos y a largo plazo (LTAD).

## Bibliografía

- Aithal G, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan J, Wilkes M, Moore K, Leithead J, Hayes P, O'Brien A, Verma S. Directrices sobre el tratamiento de la ascitis en la cirrosis. *Gut*. 2021 Jan; 70(1): 9-29.
- Ballot P, Welker MW, Soriano G, et al. Sistema automatizado de bomba de bajo flujo para el tratamiento de la ascitis refractaria: un estudio multicéntrico de seguridad y eficacia. *J Hepatol*. 2013; 58: 922-7.
- Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, Wong F, Kim WR. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021 Aug; 74(2): 1014-1048. doi: 10.1002/hep.31884. PMID: 33942342.
- Colli A, Buccino G, Cocciolo M, et al. Diagnostic accuracy of sialic acid in the diagnosis of malignant ascites. *Cancer*. 1989; 63: 912-916.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Xu X, Duan Z, Ding H, Li W, Jia J, Wei L, Linghu E, Zhuang H. Chinese guidelines on the management of ascites and its related complications in cirrhosis. *Hepatol Int*. 2019; 13(1): 1-21. doi: 10.1007/s12072-018-09923-2. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30656520.
- Day R, Hollywood C, Durrant D, et al. Patient experience of non-malignant ascites and its treatment: a qualitative study. *Int J Palliat Nurs*. 2015; 21: 372-9.
- Faisal MS, Singh T, Amin H, Esfeh JM. A guide to diagnosing and managing ascites in cirrhosis. *J Fam Pract*. 2021 May; 70(4): 174-181. doi: 10.12788/jfp.0186. PMID: 34339360.
- Faust N, Yamada A, Haider H, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Sakuraba A. Systemic review and network meta-analysis: Prophylactic antibiotic therapy for spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol*. 2020 May 27; 12(5): 239-252. doi: 10.4254/wjh.v12.i5.239. PMID: 32547691; PMCID: PMC7280858.
- Garbuzenko DV, Arefyev NO. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(28): 3738-3752. doi:10.3748/wjg.v25.i28.3738.
- Komolafe O, Roberts D, Freeman SC, Wilson P, Sutton et al. Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 1. Art. No.: CD013125. DOI: 10.1002/14651858.CD013125.pub2.
- Prieto M, Gómez-Lechón MJ, Hoyos M, et al. Diagnosis o malignant ascites. Comparison of ascites fibronectin, cholesterol and serum ascites albumin difference. *Dig Dis Sci*. 1988; 33: 833-838.
- Rodríguez Vargas BO, Monge Salgado E, Montes Teves P, Salazar Ventura S, Guzmán Calderón E. Eficacia de la gradiente de albúmina sangre-ascitis y los análisis de proteínas en líquido ascítico en el diagnóstico de ascitis hipertensiva portal. *Rev Gastroenterol Perú*. 2014; 34(1): 23-8.
- Runyon BA. Management of adults patients with ascitis due to cirrhosis: An update. *Hepatology*. 2009; 49: 2087-2091.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999; 341(6): 1-8.
- Stirnemann G, Berg T, Spahr L et al. Tratamiento de la ascitis refractaria con una bomba automática de ascitis de bajo flujo en pacientes con cirrosis. *Aliment Pharmacol Therap*. 2017; 46: 981-91.

## CAPÍTULO 17

# LITIASIS BILIAR

JOSÉ ÁNGEL ESCARAY

### INTRODUCCIÓN

La litiasis biliar se refiere a la presencia de cálculos biliares en cualquier parte de la vía biliar: vesícula biliar, vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas (colédoco). Los factores de riesgo que se encuentran asociados a esta patología son el sexo femenino, edad (mayor porcentaje en pacientes de 50 a 60 años), historia familiar, embarazo, diabetes mellitus, sobrepeso (sobre todo obesidad mórbida), pérdida de peso importante (restricción calórica menor a 800 calorías/día), medicamentos (fibratos, ceftriaxona, análogos de la somatostatina, terapia de remplazo hormonal con estrógenos y el uso de anticonceptivos orales).

Según la naturaleza de los cálculos existen varios tipos; los principales son de colesterol (75%) y el resto de pigmentos. Actualmente se sabe que los cálculos de colesterol se producen por la hipersecreción hepática de colesterol, esto lleva a la sobresaturación biliar en la vesícula, la cristalización y acúmulo macroscópico de colesterol; asociado a la hipomotilidad vesicular. Por su parte *los cálculos de pigmentos pueden ser negros (15%) o marrones*; los negros están compuestos por bilirrubinato de calcio y agregados de (carbonato, fosfato de calcio y sales inorgánicas); estos se producen por hemólisis crónica junto con sobresaturación de la bilis. *Los cálculos marrones (bilirrubina)* son causados por la infección en los conductos biliares obstruidos, donde las bacterias que producen *betaglucuronidasa, fosfolipasa* y barro biliar contribuyen a la formación del cálculo.

Existen varias teorías en cuanto a la fisiopatología de la litiasis biliar; la más aceptada se desarrolla, al menos en tres etapas secuenciales: 1) Sobresaturación biliar de colesterol, que se inicia con un exceso en la secreción de lípidos biliares; 2) Nucleación: precipitación de cristales de colesterol y 3) crecimiento y agregación de los cristales de colesterol.

Existe una terminología que se debe tener clara para hablar de litiasis biliar. *Litiasis vesicular* consiste en la presencia de cálculos en la vesícula biliar; no se considera una enfermedad hasta que comienza a producir síntomas, y se le denomina *enfermedad biliar*. Esta se divide en *enfermedad biliar no complicada* (cólico biliar) y *enfermedad biliar complicada* (colecistitis aguda, colangitis, pancreatitis de etiología biliar y síndrome de Mirizzi (impactación de un cálculo biliar en el conducto cístico, lo que provoca la compresión del conducto colédoco).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se estima que un 80% de la población puede tener litiasis biliar, y nunca manifestarlo; constituyen los pacientes asintomáticos y se descubren por un hallazgo ocasional y fortuito de estudios imagenológicos, como un ultrasonido abdominal. Las manifestaciones clínicas están dadas por el cólico biliar, la colecistitis aguda, coledocolitiasis, colangitis aguda, ictericia obstructiva, pancreatitis biliar y síndrome de Mirizzi.

**Cólico biliar.** La descripción clásica del cólico biliar es un dolor ubicado en el cuadrante superior derecho (hipocondrio derecho); en algunas ocasiones es en el epigastrio irradiado a región subesternal derecha o hacia la región dorsal baja. El dolor a menudo se asocia con diaforesis, náuseas y vómitos. A pesar del nombre, el dolor del cólico biliar suele ser constante y no cólico; este no se alivia con el cambio de posición, la defecación o la expulsión de gases; puede tener una duración entre 30-120 minutos.

Existen otros síntomas atípicos que también se encuentran asociados al cólico biliar, como sensación de plenitud temprana, eructos, regurgitación, distensión abdominal, náuseas o vómitos y dolor torácico; sin embargo tienen escaso valor predictivo y en presencia de estos síntomas hay que descartar otras etiologías como diagnóstico diferencial.

**Colecistitis aguda.** La colecistitis aguda es la complicación más común de los cálculos biliares. Se refiere a un síndrome caracterizado por dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fiebre y leucocitosis asociado con inflamación de la vesícula biliar; que generalmente se relaciona con la enfermedad de cálculos biliares. Con frecuencia estos pacientes poseen signo de Murphy positivo que consiste en el dolor que se genera a la palpación profunda en el reborde subcostal derecho, durante la inspiración; tiene una especificidad del 70%-90% para colecistitis aguda.

**Coledocolitiasis.** Se refiere a la presencia de cálculos en la vía biliar extrahepática (colédoco); ocurre en el 3,4%-12% de los pacientes con litiasis biliar. La mayoría de estos cálculos migran al conducto biliar común desde la vesícula a través del conducto cístico; es menos frecuente que se formen en el conducto colédoco por estasis biliar. Estos cálculos pueden obstruir el colédoco, lo que interrumpe el flujo biliar normal y genera una ictericia obstructiva. La presencia de coledocolitiasis desencadena elevación de la bilirrubina (a expensas de la directa), aminotransferasas (ASAT, ALAT) y, puede existir aumento de la fosfatasa alcalina y la  $\gamma$ -glutamil-transpeptidasa (GGT).

**Colangitis aguda.** Se refiere a la infección bacteriana de la vía biliar, existe la clásica **triada de Charcot** que consta de (*dolor en hipocondrio derecho, fiebre e ictericia*); se encuentra presente entre el 50%-75% de los pacientes. En los casos graves a esta triada se asocia alteración del estado de consciencia y *shock* circulatorio, conformando la **pentada de Reynolds**.

**Ictericia obstructiva.** Se refiere a la presencia de síntomas de cólico biliar acompañado de ictericia, alteración de las pruebas hepáticas (bilirrubina y aminotransferasas) y colestásicas (fosfatasa alcalina y la  $\gamma$ -glutamil-transpeptidasa), en este punto hay que descartar la presencia de coledocolitiasis y/o colangitis. Cualquier proceso que dificulta el funcionamiento y vaciado de la vía biliar lleva habitualmente a su dilatación gradual, fenómeno que es fácilmente detectado por el ultrasonido abdominal. La demostración de un colédoco con diámetro igual o mayor de 10 mm, puede afirmar la presencia de una obstrucción, con una certeza superior al 95%. Por

el contrario, un colédoco fino, de diámetro igual o inferior a 5 mm, rara vez coexiste con una coledocolitiasis; aunque no se puede descartar totalmente.

**Pancreatitis biliar.** Aproximadamente el 4%-8% de los pacientes con litiasis biliar puede presentar una pancreatitis aguda. Para su diagnóstico son necesarios por lo menos dos de los siguientes componentes: dolor en el epigástrico, a menudo irradiado en banda a la región dorsal; acompañado de vómitos y elevación de la amilasa o lipasa, al menos 3 veces del límite superior de referencia; la lipasa tiene mayor sensibilidad y especificidad. Así mismo, estudios por imágenes que comprueben la pancreatitis aguda (ultrasonido abdominal, TC abdominal multicorte).

Otras complicaciones de los cálculos biliares incluyen el **cáncer de la vesícula biliar**, el íleo biliar y el síndrome de Mirizzi.

## DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar una enfermedad de cálculos biliares no complicada en un paciente con cólico biliar, un examen físico normal y pruebas de laboratorio normales (hemograma completo, aminotransferasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina y  $\gamma$ -GGT). Dichos pacientes deben someterse a un estudio de imagen para determinar si hay cálculos o barro en la vesícula biliar. Por lo general, la evaluación comienza con una ultrasonido abdominal, ya que es la modalidad más sensible para detectar cálculos en la vesícula biliar.

Otros estudios por imágenes, como la radiografía y la TC abdominal, son menos sensibles en comparación con el ultrasonido para la detección de los cálculos. Solo el 10 por ciento de los cálculos biliares contienen suficiente calcio para hacerlos suficientemente radiopacos y ser visibles en una radiografía simple. Los cálculos biliares pueden pasar desapercibidos en la TC porque muchos cálculos son isodensos con la bilis. La sensibilidad de la TC para cálculos biliares varía del 55% a 80%.

**Ultrasonido abdominal.** En general, se considera que es la prueba más útil para detectar la presencia de cálculos biliares, ya que no es invasiva, es fácilmente disponible, relativamente económica y no somete al paciente a radiación ionizante; con un sensibilidad de 84% y una especificidad de 95% para la detección de cálculos biliares. Dentro de las imágenes que se pueden encontrar están la presencia cálculos en la vesícula biliar que se describen como múltiples imágenes hiperecogénicas que se movilizan y dejan *sombra acústica posterior*. Igualmente se evalúa la presencia de “barro biliar” en la vesícula; que se describe como un nivel hiperecogénico que se moviliza y no deja sombra acústica posterior; así mismo se visualiza la pared vesicular, que está engrosada (mayor de 3 mm); además, si existe la posibilidad de tener alguna de las complicaciones antes mencionadas (colecistitis aguda, coledocolitiasis, dilatación de la vía biliar o pancreatitis).

**Ultrasonido endoscópico (ecoendoscopia).** Estudio que puede identificar pequeños cálculos no detectados en el ultrasonido abdominal; además, incluye una endoscopia superior, que sirve para excluir otras condiciones (por ej., enfermedad por úlcera péptica). Durante el procedimiento, un transductor de ultrasonido en la punta de un endoscopio se pone en contacto con el antro gástrico, que está muy cerca de la vesícula biliar, el colédoco y la cabeza del páncreas; esto



permite la visualización de estas estructuras, sin interferencia (tejido subcutáneo, gas intestinal o el hígado). Como resultado, la ecoendoscopia es más sensible que la ecografía abdominal para la detección de cálculos biliares, particularmente en pacientes obesos o con otras consideraciones anatómicas que limitan la visualización de la vesícula biliar con la ecografía abdominal.

**Resonancia magnética abdominal con efecto colangiográfico (colangio-resonancia).**

Consiste en un método de imagen para explorar a través de la RM toda la vía biliar y el páncreas, con una alta especificidad y sensibilidad, para detectar la dilatación de las vías biliares; esta es una prueba no invasiva y sencilla para su visualización.

**Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).** Es el procedimiento más utilizado como terapéutica para la liberación de la vía biliar de cálculos en los conductos extra hepáticos, enfermedades pancreáticas y obstrucción biliar de otra naturaleza. También está formalmente indicada en el manejo de la pancreatitis aguda biliar grave, asociada a la colangitis obstructiva; además, es útil para el diagnóstico de la colangitis esclerosante primaria y la colangitis biliar primaria. Tras la ubicación endoscópica de la ampolla de Vater y mediante un instrumental especial se accede a la vía biliar y se practica, bajo visión fluoroscópica, un colangiograma con contraste yodado. Una vez hecho el diagnóstico, mediante cirugía endoscópica se hace el corte del esfínter de Oddi (esfínterotomía) para ampliar el acceso a la vía biliar. Actualmente hay una amplia gama de instrumentos para extraer cálculos y garantizar el drenaje biliar con endoprotesis biliar plásticas o metálicas. Las complicaciones del procedimiento dependen en gran medida de la experiencia del endoscopistas, del equipo médico que lo acompaña y de la calidad del instrumental. Las complicaciones más frecuentes son pancreatitis aguda, sangrado a través de la esfínterotomía y, en menor frecuencia, la perforación duodenal.

**Colangiografía transhepática percutánea.** Es un procedimiento invasivo que consiste en la introducción en el hígado, por vía intercostal y bajo control fluoroscópico, una aguja fina y flexible; luego se inyecta medio de contraste hasta obtener la visualización de la vía biliar. Con este procedimiento se diagnostica el 100% de los enfermos con vía biliar dilatada y el 70% con vía biliar de diámetro normal. El procedimiento es complejo y se aplica en pocos centros especializados de radiología invasiva.

## TRATAMIENTO

El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas y el estado general del paciente; si tiene una enfermedad biliar no complicada o complicada. Si no es complicada y solo es un cólico biliar, se mantiene una conducta expectante, tratamiento sintomático con AINE y antiespasmódicos; luego se programa la resolución quirúrgica a corto plazo.

Si es una enfermedad biliar complicada (colecistitis aguda, coledocolitiasis, pancreatitis de origen biliar); cada una de ellas tiene una conducta particular. La más frecuente es la colecistitis aguda y se busca hacer una *colecistectomía por vía laparoscópica*, es la conducta de elección para muchos pacientes con litiasis biliar sintomática (cólicos biliares y colecistitis aguda y crónica). Con este procedimiento se puede manejar alrededor de un 96% de los pacientes; por lo que ha desplazado la colecistectomía convencional, pues el abordaje es más sencillo, económico, estético y con mínima estancia hospitalaria posoperatoria.

La morbimortalidad es mayor en diabéticos y en pacientes inmunocomprometidos y cuando se interviene de urgencia. Una colecistectomía electiva tiene una mortalidad <0,1% y se describen complicaciones posquirúrgicas como lesiones vasculares y del árbol biliar. En casos complicados, previo intento por vía laparoscópica, se puede continuar con una colecistectomía por vía convencional.

Es imprescindible antes de la cirugía descartar la presencia de litiasis en los conductos biliares mediante el ultrasonido abdominal, la ecoendoscopia, y la RM con efecto colangiográfico; que se expresan por dilatación del colédoco o las vías biliares intrahepáticas, elevación de la bilirrubina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina y  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidasa. La presencia de cálculos en las vías biliares debe ser resuelta previamente con la CPRE y la esfinterotomía, para evitar complicaciones en el posoperatorio inmediato como ictericia, colangitis y fuga de la sutura del conducto cístico con biliperitoneo (peritonitis biliar). En caso de no disponer de CPRE preoperatoria es necesario que el cirujano haga una colangiografía transoperatoria, y si hay evidencia de litiasis en el conducto biliar (colédoco) se debe practicar la coledocotomía para la extracción de cálculos y poner un drenaje en “T” o tubo de Kher; y limpieza del conducto. Cabe señalar que la coledocotomía aumenta significativamente la morbilidad y la mortalidad de la cirugía biliar. En caso de persistir litiasis en el colédoco se refiere al endoscopistas para la resolución mediante la CPRE y esfinterotomía.

## Bibliografía

- Diehl AK, Sugarek NJ. Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *Am J Med.* 1990; 89: 29-32.
- Enfermedades de la vesícula y vías biliares. Universidad Católica Pontifica de Chile. 2019 <https://medicina.uc.cl/publicacion/enfermedades-de-la-vesicula-y-vias-biliares/>.
- Guidelines for the Clinical Application of Laparoscopic Biliary Tract. Surgery Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). January 2010.
- Halldestam I, Kullman E, Borch K. Defined indications for elective cholecystectomy for gallstone disease. *Br J Surg.* 2008; 95: 620-626.
- Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg.* 2006; 243: 154-68.
- Lee JY, Keane MG, Pereira S. Diagnosis and treatment of gallstone disease. *Practitioner.* 2015; 259: 15-19.
- Peery AF, Crockett SD, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2015; 149: 1731-1735.
- Qiao T, Ma RH, Luo XB, et al. The Systematic Classification of Gallbladder Stones. *PLoS ONE* 8. 2013; 52: 175-179.
- Salam F Zakko. Section Editor: Sanjiv Chopra, MD, MACP Deputy Overview of gallstone disease in adults. Editor: Shilpa G. 2020.
- Salam FZ, Nezam HA. Gallstone: Epidemiology, risk factors and prevention. Up to date, 2020 <https://www.Sanarmed.Com>. May 2021.
- Schirmer BD, Winters KL, EdLich RFJ. Cholelithiasis and cholecystitis. *Long Term Eff Med Implants* 2005; 15(3): 329-338. doi: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.v15.i3.90.
- Zeng Q, He Y, Qiang DC. Prevalence and epidemiological pattern of gallstones in urban residents in China. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24: 1459-1462.

## CAPÍTULO 18

# PANCREATITIS AGUDA

SATURNINO J. FERNÁNDEZ-BERMÚDEZ, IVÁN RIVAS

### INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria del páncreas que compromete con frecuencia tejidos peripancreáticos y en algunas ocasiones órganos a distancia. Se debe a un trastorno intracelular del calcio en las células pancreáticas, que puede desencadenar cambios necroinflamatorios y complicaciones locales y sistémicas. La pancreatitis aguda puede ir desde un cuadro edematoso de curso benigno hasta la destrucción por necrosis de la glándula, con falla multiorgánica y evolución fatal; sin embargo, el 90% de los enfermos cura con medidas de soporte general. Ocurre con una incidencia elevada en los servicios de emergencia en el mundo y ha aumentado de forma paulatina, hasta 73 casos por 100.000 habitantes. La mortalidad por esta enfermedad oscila alrededor de un 5%; es mayor en la pancreatitis aguda con necrosis que en la edematosa (17% vs. 3%) y superior en la pancreatitis con necrosis infectada que la no infectada (30% vs. 12%). El 20% suele tener un curso grave, que de no ser tratado precozmente desarrolla complicaciones locales y evoluciona a disfunción multiorgánica que aumenta la mortalidad hasta un 30% de los casos. Es una condición dinámica, evolutiva, y su gravedad puede cambiar súbitamente en el transcurso de la enfermedad.

Los mecanismos exactos que inician el cuadro clínico se desconocen, el tejido pancreático es inaccesible y la enfermedad tiene una evolución extremadamente rápida e impredecible. Desde el punto de vista fisiopatológico, existen factores extracelulares (respuesta neural y vascular) y factores intracelulares, que involucran (inhibición de la secreción, activación enzimática, el calcio, disminución de proteínas termolábiles, señales inflamatorias y mecanismos de apoptosis que, llevan a la inflamación, edema y muerte celular. Las células acinares liberan citocinas y mediadores proinflamatorios como el FNT- $\alpha$  e interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6); además, factores antiinflamatorios como IL-10 y antagonistas de los receptores de IL-1. Aparecen múltiples *mediadores inflamatorios* como el factor activador de plaquetas (FAP), sustancia P, neutrófilos, factor nuclear-kB, activador de la proteína-1, elastasas y catepsinas. Seguidamente se produce una activación prematura de la tripsina que activa otras enzimas pancreáticas, como la calicreína, fosfolipasa A<sub>2</sub> y la elastasa, que conducen a la autodigestión del páncreas, elastolisis y efectos sistémicos graves como el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), insuficiencia renal aguda y colapso circulatorio. La liberación de péptidos vasoactivos produce vasodilatación,

destrucción de las paredes de los vasos intrapancreáticos con aumento de la permeabilidad capilar, edema, salida de líquidos ricos en enzimas proteolíticas y trombosis, que perpetúan la necrosis aguda de la glándula. Se considera que la causa más frecuente de la pancreatitis aguda es la litiasis vesicular (40% al 70%), seguida por el alcohol (25% al 35%). Se recomienda el empleo de pruebas genéticas en pacientes menores de 30 años sin etiología definida. A continuación, se mencionan las causas más frecuentes de la pancreatitis aguda:

- **Mecánicas:** litiasis y microlitiasis biliar, las cuales producen reflujo de jugo pancreático al conducto colédoco (Opie 1) o reflujo biliar al conducto de Wirsung (Opie 2), traumatismos abdominales, úlcera gastroduodenal penetrada y páncreas *divisum*.
- **Químicas y metabólicas:** hábito alcohólico crónico (> de 5 años y más de 50 g diarios), hipertrigliceridemia >1.000 mg/dL (1%-4% de los casos), hiperparatiroidismo e hipercalcemia.
- **Infeciosas:** virus (coxsackie, micoplasma, VIH, herpes simple, virus de la parotiditis y hepatitis A, B, C, E). Parásitos (*Ascaris lumbricoides*). Hongos (*Candida albicans*). Bacterias (*Salmonellas*).
- **Inflamatorias:** vasculitis y emponzoñamiento por alacranes. Los escorpiones del género *Tityus* son los responsables de los accidentes graves por escorpionismo.
- **Medicamentos.** Frecuentes: ácido valproico, asparaginasa, azatioprina, 6-mercaptopurina, pentamidina y didanosina. Poco frecuentes: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), acetaminofeno, furosemida, sulfasalazina y tiazidas. Raros: carbamazepina, estrógenos, corticoesteroides, minociclina, tetraciclina, nitrofurantoina, estatinas, tamoxifeno, isoniazida, interferón, claritromicina, metronidazol, trimetoprim-sulfametoxazol.
- **Iatrogénicas:** cirugía de vías digestivas y biliares (esplenectomía, gastrectomía distal y esfinteroplastia), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en 15% de los casos, trasplante cardíaco, cirugía de *bypass* cardiopulmonar.
- **Otras:** enfermedad inflamatoria intestinal, isquemia (lupus eritematoso sistémico, drepanocitosis, eclampsia); toxinas (intoxicación por organofosforados). Idiopática y tumores primarios del páncreas o metástasis de cáncer pulmonar en pacientes mayores de 40 años.

Existen dos fases identificadas de la pancreatitis aguda: la fase temprana (<1 semana), que se caracteriza por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y/o falla orgánica; y la fase tardía (>1 semana), dada por las complicaciones locales (coleciones peripancreáticas, necrosis y pseudoquistes).

Se describen básicamente dos tipos de pancreatitis aguda: edematosa intersticial y necrosante:

- **Pancreatitis edematosa intersticial.** Los síntomas generalmente se resuelven dentro de la primera semana. La mayoría de estos pacientes tiene crecimiento difuso del órgano por un edema inflamatorio. En la TC, el parénquima luce homogéneo y la grasa peripancreática muestra cambios inflamatorios mínimos.
- **Pancreatitis necrosante.** Cerca del 5% al 10% de los pacientes con pancreatitis aguda desarrolla necrosis importante del parénquima pancreático, tejido peripancreático y, frecuentemente, de ambos. El deterioro de la perfusión pancreática y los signos de necrosis evolucionan progresivamente, lo cual explica el por qué una TC inicial no es fidedigna para

evaluar de entrada la extensión y gravedad de la necrosis. La historia natural de la necrosis pancreática y peripancreática es variable e impredecible, puede permanecer sólida o líquida, estéril o infectada, persistir o desaparecer con los días.

La nueva clasificación de Atlanta, revisada en 2012, proporciona la terminología más aceptada para clasificar los tipos morfológicos y clínicos de la pancreatitis según su gravedad. Definen tres grados de gravedad y la falla orgánica con  $\geq 2$  puntos.

- **Pancreatitis aguda leve.** Caracterizada por ausencia de necrosis peripancreática. Resalta la ausencia de falla orgánica y de complicaciones locales o sistémicas. No requiere estudios de imagen pancreática, su mortalidad es muy baja y los pacientes pueden egresar en la fase temprana.
- **Pancreatitis aguda moderada.** Se caracteriza por cualquier tipo de necrosis pancreática estéril, falla orgánica transitoria (<48 horas) y sin complicaciones locales o sistémicas.
- **Pancreatitis aguda grave.** Se caracteriza por cualquier tipo de necrosis pancreática infectada y persistencia de falla orgánica; esta se desarrolla en la fase temprana y se manifiesta con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; generalmente existe una o más complicaciones locales. Cuando ocurre en los primeros días tiene una mortalidad del 36% al 50%, que aumenta si se suma una necrosis infectada.

Es importante definir y estratificar la gravedad de la pancreatitis aguda: se debe identificar quien requiere tratamiento agresivo agudo, amerita traslado a nivel terciario, o presenta complicaciones locales, sistémicas y falla orgánica. El *score Marshall* (modificado) incluye la falla orgánica de tres sistemas: respiratorio, renal y cardiovascular, y se define con un “score” de dos o más puntos, para identificar la falla orgánica. El diagnóstico de falla orgánica toma en cuenta parámetros respiratorios ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), renales (creatinina sérica) y cardiovasculares (presión arterial sistólica). Tiene la ventaja de que es simple y puede ser utilizado al ingreso y en días sucesivos (**TABLA 49**).

**TABLA 49.** Score de Marshall (modificado).

| Sistema  | 0    | 1  | 2   | 3             | 4                    |
|--|------|--|---|---------------|----------------------|
| Respiratorio ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )                         | >400 | 301-400                                    | 201-300                                       | 101-200       | <101                 |
| Renal<br>(creatinina sérica mg/dL) <sup>a</sup>                      | <1,4 | 1,4-1,8                                    | 1,9-3,5                                       | 3,6-4,9       | >4,9                 |
| Cardiovascular<br>(presión arterial sistólica<br>mm Hg) <sup>b</sup> | >90  | <90<br>(responde<br>al uso de<br>líquidos) | <90<br>(no responde<br>al uso de<br>líquidos) | <90 y pH <7,3 | <90 pH<br>y pH <7,22 |

$\text{PaO}_2$ = presión arterial de oxígeno.  $\text{FiO}_2$ = fracción inspirada de oxígeno. a= en la ERC deben tenerse en cuenta las cifras previas de creatinina b= sin soporte inotrópico. **Resultado**  $\geq 2$  para cualquier sistema, supone una falla orgánica.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma capital de la pancreatitis aguda es el dolor en el epigastrio y/o mesogastrio, de aparición brusca, usualmente después de la ingesta de abundantes alimentos y/o alcohol. El dolor es intenso, en “puñalada”, continuo y, en la mitad de los casos se irradia en forma de “cinturón” al dorso; se alivia con la flexión del tronco “plegaria mahometana”, se exacerba con la ingestión de alimentos y dura más de 24 horas; concomitantemente, náuseas, vómitos y distensión abdominal. La presencia de fiebre y taquicardia hace pensar en colangitis, necrosis con infección sobregregada o absceso pancreático. El enfermo presenta facies álgida, con ictericia moderada, taquicardia e hipotensión, ausencia de ruidos hidroaéreos y contractura muscular del hemiabdomen superior. La palpación de una masa en el epigastrio, fiebre, leucocitosis y elevación de las amilasas, hacen pensar en un absceso pancreático. A veces se observa equimosis en los flancos, “signo de Grey-Turner”, o en la región umbilical, “signo de Cullen”; estos, generalmente son de mal pronóstico. Los signos clínicos de alarma son taquicardia, hipotensión, taquipnea, hipoxemia, hemoconcentración, oliguria y encefalopatía.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial de la pancreatitis aguda debe hacerse con otras entidades clínicas que se manifiestan con dolor epigástrico intenso y terebrante como: colecistitis aguda, úlcera péptica perforada o penetrada al páncreas, infarto del miocardio de cara inferior, obstrucción intestinal, accidente vascular mesentérico y aneurisma disecante de la aorta abdominal. El diagnóstico de la pancreatitis aguda requiere dos de los tres hallazgos siguientes: dolor abdominal clínicamente sugestivo de pancreatitis, amilasa y/o lipasa sérica  $>3$  veces el valor normal y hallazgos típicos de pancreatitis aguda por TC contrastada (menos comúnmente por ultrasonido o RM).

**Amilasa sérica.** Se eleva en las primeras 24 horas de la enfermedad y se normaliza entre el 3° y 5° día. Otras causas de hiperamilasemia se ven en perforaciones intestinales, isquemia intestinal, apendicitis y parotiditis. Puede ser normal en la pancreatitis inducida por alcohol e hipertrigliceridemia.

**Lipasa sérica.** Tiene mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de esta patología; sin embargo, también se eleva en enfermedades no pancreáticas como apendicitis, colecistitis aguda e insuficiencia renal. Los diabéticos tienen niveles de lipasas elevados, de manera que para el diagnóstico de pancreatitis en ellos se requieren valores 3 a 5 veces del valor de referencia.

**Otras alteraciones de laboratorio:** leucocitosis, anemia, hemoconcentración, hiperglucemia, creatinina elevada, aumento (fosfatasa alcalina, aminotransferasas y deshidrogenasa láctica), hipertrigliceridemia, laboratorio de coagulación intravascular diseminada (CID), hiperbilirrubinemia a expensas de la directa, hipocalcemia e hipoxemia. La mayoría de estos cambios son transitorios y algunos de mal pronóstico.

**Radiografía simple del abdomen.** Pueden observarse varios signos: ileo paralítico generalizado, dilatación aislada de un asa intestinal delgada “asa centinela” y signo del “colon cortado”. El estudio de las vías digestivas superiores con medio de contraste puede revelar ensanchamiento de la “C duodenal”, bien sea por el edema o por la presencia de un absceso o por quiste pancreático.

**Radiografía de tórax.** Generalmente es normal; sin embargo, cuando se complica con procesos respiratorios pueden aparecer derrame pleural izquierdo, atelectasias, elevación de uno de los hemidiafragmas y edema pulmonar.

**Ultrasonido abdominal.** Se debe hacer en todos los pacientes con pancreatitis aguda, ya que permite demostrar disminución de la ecogenicidad o si es heterogéneo, el aumento del tamaño del páncreas por el edema o la presencia de necrosis masiva, abscesos o pseudoquistes. Además, colecciones de líquido peripancreático, perivascular, pararenal y periduodenal. Es el mejor examen para explorar patología de la vesícula y vías biliares (litiasis) y como guía para los procedimientos quirúrgicos. El ultrasonido endoscópico es particularmente útil para identificar neoplasias subyacentes, adenomas de la ampolla de Vater y microlitiasis.

**Tomografía computarizada (TC) abdominal con contraste.** Es más útil hacerla después de una semana de iniciados los síntomas y se debe tener precaución con el contraste endovenoso en pacientes con insuficiencia renal, hipotensos o con hemoconcentración. Se utiliza para establecer el diagnóstico en pacientes con dudas y que no mejoran en las primeras 72 horas del ingreso. Es útil para el diagnóstico de la pancreatitis necrosante y puede descartar otras condiciones como pancreatitis crónica (calcificaciones), neoplasias pancreáticas, infarto esplénico, complicaciones vasculares (trombosis de la vena porta o de la vena esplénica y pseudoaneurismas) y ascitis. Es útil para establecer los criterios de Balthazar.

**Resonancia magnética (RM) simple y con efecto colangiográfico.** Es equivalente a la TC en su capacidad para diagnosticar pancreatitis aguda, hallazgos de necrosis y excluir otras enfermedades que semejan una pancreatitis aguda. La RM es mejor que la TC para determinar la anatomía ductal y la presencia de coledocolitiasis menor a 3 mm; es particularmente empleada en pacientes con insuficiencia renal y alergia al medio de contraste.

La pancreatitis aguda puede tener complicaciones locales y sistémicas:

- **Locales:** colección líquida aguda y pseudoquistes peripancreáticos, colección necrótica aguda y necrosis encapsulada; además disfunción de la salida gástrica, trombosis venosa portal o esplénica y necrosis del colon. La colección necrótica aguda contiene grados variables de líquido y necrosis asociada con una pancreatitis necrosante; esta puede abarcar el parénquima y los tejidos peripancreáticos.
- **Sistémicas.** Además del compromiso extrapancreático se suman la exacerbación de comorbilidades preexistentes como enfermedad coronaria o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).** Presencia de más de 2 de los siguientes criterios: pulso  $>90/\text{min}$ , frecuencia respiratoria  $>20/\text{min}$  o  $\text{PaCO}_2 <32$ , temperatura  $>38$  o  $<36$  °C, glóbulos blancos  $>12$  o  $<4 \times 10^9/\text{L}$ .

**Criterios pronósticos.** Se considera una pancreatitis aguda grave si presenta 3 o más criterios de Ranson (**TABLA 50**). La mortalidad es de 3% con menos de 3 criterios; 62% con 3 a 4 y 100% con 5 o más. Los criterios de Ranson tienen la desventaja que debe esperarse 48 horas para completar la evaluación y cada criterio vale 1 punto.



**TABLA 50.** Criterios de Ranson.

| Al ingreso   | A las 48 horas                  |
|--|---------------------------------|
| Edad mayor de 55 años                              | Calcio menor de 8 mg%           |
| Glicemia mayor de 200 mg%                          | PO <sub>2</sub> menor de 60%    |
| Leucocitosis >16 x 10 <sup>9</sup> /L              | Déficit de base >4 mEq/L        |
| LDH mayor de 350 U/L                               | BUN por encima de 5 mg/dL       |
| AST superior a 250 UI/L en relación con el ingreso | Secuestro de líquidos >6 litros |
|  | Descenso del hematocrito >10%   |

### Criterios de gravedad según la TC abdominal (BALTHAZAR)

- Páncreas normal (grado A): 0 puntos
- Crecimiento focal o difuso (grado B): 1 punto
- Cambios intrínsecos, bandas de grasa (grado C): 2 puntos
- Colección de líquido mal definida (grado D): 3 puntos
- Múltiples colecciones de líquido o gas dentro o adyacente al páncreas (grado E): 4 puntos

Lo anterior se suma al puntaje de necrosis:

- Sin necrosis: 0 puntos
- Necrosis de un tercio del páncreas: 2 puntos
- Necrosis de la mitad del páncreas: 6 puntos

El índice de gravedad tomográfica va de 0 a 10. Los puntajes más altos indican obviamente una mayor gravedad de la enfermedad.

- Suma de los puntos en TC= Índice de gravedad
- 0 – 3: Bajo
- 4 – 6: Medio
- 7 –10: Alto

### Criterios pronósticos Apache-II (Acute physiology and chronic health evaluation).

Se basan en los valores iniciales de 12 medidas fisiológicas ordinarias, edad y estado previo de salud. Se puede medir al ingreso (primeras 24 horas y diariamente). Varios estudios demuestran que un puntaje >8 se asocia a elevada mortalidad. No permite discriminar entre pancreatitis estéril o necrosante, y su disminución en las primeras 48 horas sugiere pancreatitis leve.

**Otros criterios de mal pronóstico.** Existen varias escalas que intentan valorar el pronóstico de la pancreatitis aguda. Existe una escala que valora tres parámetros: hematocrito >44, frecuencia cardíaca >100 pm y glucemia >126 mg/dL.

La escala BISAP (Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis) incluye (edad, BUN sérico, estatus mental, signos de respuesta inflamatoria sistémica y derrame pleural) y, la modificada Bisap-O que adiciona varios elementos: índice de masa corporal mayor de 25. En la obesidad >30 se describen múltiples posibles alteraciones: aumento de ácidos grasos libres, elevación de citocinas como FNT- $\alpha$  e IL-6 y disminución de la movilidad diafrágica; hematocrito

elevado ( $\geq 44$  al ingreso que no desciende en las primeras 24 horas luego de la expansión con soluciones cristaloides), proteína C reactiva  $>15$  mg/L, derrame pleural o infiltrados pulmonares que aparece en las primeras 24 horas, creatinina  $>2,0$  mg/dL, glucemia  $>250$  mg/dL y Apache 0 (Apache-II + índice de masa corporal).

Los predictores de mayor efectividad en las primeras 48 horas, son evaluados con la escala de BISAP y la escala de la Sociedad Japonesa (que cuenta con 21 determinaciones) (TABLA 51). La primera cuenta con una sensibilidad de 72%, especificidad 99%, valor predictivo positivo 83% y valor predictivo negativo 98%. Sus principales ventajas son: simplicidad y capacidad de ser calculado con mínimos requisitos. La mortalidad de los pacientes se incrementa significativamente a partir de los 3 puntos y alcanza un 22% con 5 puntos.

**TABLA 51.** Índice de gravedad de pancreatitis aguda BISAP.

---

1. BUN  $>25$  mg/dL

---

2. Deterioro del estado mental (escala de Glasgow  $<15$ )

---

3. SIRS: definido como 2 o más de los siguientes:

---

a. Temperatura  $<36$  °C o  $>38$  °C

---

b. Frecuencia respiratoria  $>20$  por minuto o PaCO<sub>2</sub>  $<32$  mm Hg

---

c. Frecuencia cardíaca  $>90$  por min

---

d. Leucocitos  $<4.000$  o  $>12.000/\text{mm}^3$  o reticulocitos  $>10\%$

---

4. Edad  $>60$  años

---

5. Derrame pleural

---

La amilasa y lipasa no son determinantes de gravedad ni de pronóstico

---

## TRATAMIENTO

### Tratamiento médico

Es importante calmar el dolor, una dieta absoluta, hidratación parenteral, antibióticos y otras medidas. Los pacientes que presenten una pancreatitis aguda con deterioro clínico, gravedad de sus comorbilidades o falla multiorgánica, deben ser trasladados a la unidad de cuidados intensivos.

**Tratamiento del dolor.** Suelen basarse en el uso de analgésicos intravenosos, como los AINE y los opioides. Existen también la posibilidad del bloqueo peridural lumbotorácico; con especial precaución en los pacientes con inestabilidad hemodinámica; también el bloqueo interpleural o del plexo celíaco. Los AINE usados son: ibuprofeno, diclofenac, ketorolac y los atípicos (dipirona y paracetamol). Son buenos analgésicos para el dolor leve a moderado, aunque tienen un *techo analgésico* a dosis máximas: ibuprofeno 2.400 mg/día, diclofenac 150 mg/día y ketorolac 90 mg/día. La dipirona o metamizol, es un excelente fármaco analgésico y antipirético, con escasa acción antiinflamatoria y un mecanismo de acción a nivel central en las vías de neuromodulación. Las dosis de dipirona pueden variar de 1 a 1,5 g IM c/6-8 h.

Los opioides más usados son la morfina, meperidina, buprenorfina y tramadol. La acción anticolinérgica de la meperidina disminuye la contracción sobre el esfínter de Oddi, sin embargo, no hay evidencia clínica de este beneficio. El tramadol, tiene una acción agonista mu y actúa en la modulación de la asta posterior de la médula. Las dosis son las siguientes: morfina 5 a 10 mg c/ 4 a 6 h; meperidina 60 a 100 mg c/2 a 4 h y tramadol 100 a 150 mg c/6 a 8 h. Se puede asociar un AINE con acción periférica y un opioide con acción central. Asimismo, se pueden sumar otros fármacos coadyuvantes, con mecanismos de acción diferentes, como la ketamina por sus acciones sobre el receptor N-metil-aspartato (NMDA), o a los antidepresivos tricíclicos por su acción sobre la 5HT; además, la gabapentina y la clonidina.

**Dieta.** En pancreatitis leve, la alimentación oral puede iniciarse cuando alivia el dolor abdominal, aparezcan ruidos hidroaéreos, ausencia de náuseas y vómitos y el paciente manifieste apetito; que generalmente ocurre al tercero o cuarto día y coincide con la disminución de los marcadores inflamatorios; sin embargo, un 20% de los pacientes presentan dolor cuando se inicia la alimentación oral. Se debe comenzar con líquidos claros y progresivamente agregar alimentos muy blandos sin grasa. En la pancreatitis grave y cuando el ayuno permanece por 3-5 días, debe iniciarse la nutrición enteral para prevenir complicaciones infecciosas. La nutrición parenteral total debe evitarse, a no ser que se carezca de una vía enteral, intolerancia o no se aporten suficientes calorías. Si el paciente no tiene un íleo importante, resulta menos complicada la alimentación enteral total a través de una sonda yeyunal, aun cuando hay evidencias que la alimentación nasogástrica es más fácil y tan buena como la nasoyeyunal. Con la nutrición enteral se reducen costos, hay menos infecciones, no se alteran los electrolitos y se conserva la integridad del intestino.

**Hidratación parenteral.** Las pérdidas sustanciales del tercer espacio y la depleción de volumen intravascular (hipovolemia) llevan a la hipoperfusión del lecho esplácnico; predictores negativos de la pancreatitis aguda que conducen a la hemoconcentración y azoemia. La administración temprana y vigorosa de fluidos, debe ser más eficaz durante las primeras 12-24 horas para reducir la morbimortalidad y es de menor valor después de este tiempo. Estudios de la Clínica Mayo demostraron con esta conducta la disminución en la incidencia de falla orgánica, del *score* de SIRS y la estadía hospitalaria/UCI.

American Gastroenterology Association y el estudio Waterfall para la pancreatitis aguda, recomienda la reanimación vigorosa con solución de Ringer lactato 200-500 mL/h para mantener una PAM efectiva ( $\geq 75$  mm Hg) y un diuresis  $>0,5$  mL/kg/hora). El paciente que persista hipotenso y taquicárdico requiere la administración de bolos extras para el control más rápido: 20 mL/kg (durante 2 horas) seguido de 3 mL/kg por hora. Generalmente se requieren más de 6 litros en las primeras 24 horas para disminuir los niveles del BUN, reducir los marcadores inflamatorios y mejorar la microcirculación pancreática; que de hecho reducen el riesgo de necrosis e isquemia intestinal; factores que incrementan la translocación bacteriana.

Los pacientes que ameriten una resucitación moderada requieren el Ringer lactato 10 mL/kg en bolo seguido de 3 mL/kg por hora y, en caso de hipovolemia moderada no se administran bolos, sino el Ringer lactato 1,5 mL/kg hora. En líneas generales, la reanimación con líquidos se ajusta de acuerdo al estado clínico y la evolución del paciente.

**Antibióticos.** Alrededor del 10%-50% de los pacientes con necrosis pancreática desarrollan infección; esta puede llegar al páncreas vía hematogena, o, desde el duodeno a través del conducto colédoco y pancreático principal, o mediante la migración colónica transmural (translocación) de las bacterias del colon. La mayoría de las infecciones pancreáticas son por bacterias gramnegativas del colon (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas* spp.), que se desencadenan por la alteración de la microbiota y el daño de la mucosa intestinal; además el estado de inmunosupresión predispone a la translocación de microorganismos intestinales y sus toxinas con la subsiguiente infección pancreática. Sin embargo, pueden estar presentes bacterias grampositivas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Enterococcus*), anaerobios y, ocasionalmente hongos. La infección fúngica es una complicación grave de la pancreatitis aguda, que aumenta la morbilidad y mortalidad; se presenta en la medida que avanza la necrosis pancreática; sin embargo, no es recomendable su prevención. *Candida albicans* es el microorganismo más frecuente, seguido por *Candida tropicalis* y *Candida krusei*.

La profilaxis antibiótica es ineficaz para prevenir las infecciones y no reducen la tasa de complicaciones y mortalidad en estos pacientes; inclusive pueden aumentar el riesgo de infecciones adquiridas en el hospital y la superinfección por hongos. Sin embargo, los antibióticos deben usarse cuando exista evidencia de una infección, respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, disfunción multiorgánica o *shock*. Se debe considerar una necrosis infectada o necrosis extrapancreática en los pacientes febriles que no mejoran o se deterioran en los primeros 7 días de hospitalización. Es recomendable la aspiración con aguja fina dirigida por TC, coloración de Gram y cultivo, antes de iniciar la antibioticoterapia. La presencia de gas en el área retroperitoneal se considera sugestiva de pancreatitis infectada sobre una pancreatitis aguda grave; aunque solo está presente en un número limitado de pacientes.

Los antibióticos tienen su indicación en la infección extrapancreática como colangitis, bacteriemia, infección de catéteres, infecciones urinarias y neumonías; y deben ser iniciados ante la sospecha clínica de sepsis, mientras llegan los cultivos. Los niveles séricos de procalcitonina pueden ser usados para predecir el riesgo de desarrollar infección de una necrosis pancreática infectada.

Las cefalosporinas de tercera generación, las ureidopenicilinas, llamadas penicilinas antipseudomonas (azlocilina, mezlocilina y piperacilina) y las carboxipenicilinas son eficaces contra gramnegativos, tienen una penetración intermedia en el tejido pancreático y alcanzan concentraciones inhibitorias mínimas para la mayoría de los gramnegativos que se encuentran en estas infecciones. Sólo la piperacilina/tazobactam es eficaz contra las bacterias grampositivas y anaerobios. Los carbapenémicos y quinolonas (ciprofloxacino y moxifloxacino) tienen una buena penetración tisular en el páncreas. Debido a la alta tasa de resistencia universal de las quinolonas, estas solo deben recomendarse en pacientes con alergia a los agentes betalactámicos. Dado que *Klebsiella pneumoniae* es resistente a los carbapenémicos, solo deben limitarse en pacientes seleccionados y muy críticos. El metronidazol, bactericida contra anaerobios, tiene buena penetración en el páncreas.

**Otras medidas.** En caso de náuseas y vómitos se indica prometazina a la dosis de 12,5 a 25 mg IV c/8 h o los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> como el ondansetrón 4 a 8 mg IV c/8 h. Protección gástrica

con omeprazol 40 mg c/12-24 h. La hipocalcemia se trata con gluconato de calcio al 10% 10 a 20 mL IV c/4-6 h. Si, la saturación de oxígeno es <95% se debe administrar oxígeno húmedo por catéter nasal.

Los pacientes deben ser instruidos para dejar el hábito alcohólico y tabáquico. Así mismo, hay que evitar los medicamentos posiblemente implicados en la pancreatitis. El control de los lípidos séricos, especialmente la hipertrigliceridemia, debe ser optimizado para prevenir futuros ataques de pancreatitis por hiperlipidemias. El sobrepeso y la obesidad se deben tomar en cuenta.

## Tratamiento quirúrgico y procedimientos invasivos

La cirugía está indicada cuando el paciente presenta complicaciones como síndrome compartimental del abdomen, sangrado agudo continuo, isquemia intestinal o colecistitis necrosante aguda. El manejo quirúrgico de la pancreatitis necrosante aguda requiere la unidad de cuidados intensivos. Es necesario identificar la infección y, si está indicado el desbridamiento de cualquier área necrótica infectada.

Las indicaciones de cirugía para la pancreatitis aguda grave son la pancreatitis biliar, necrosis pancreática infectada o estéril, hemorragia masiva y el drenaje de abscesos pancreáticos. En la pancreatitis biliar debe practicarse la colecistectomía por laparoscopia en el momento del diagnóstico o dentro de las 2 semanas tras el diagnóstico. Esto puede aliviar la obstrucción y, por lo tanto la posibilidad de una mejoría de la pancreatitis aguda grave sin recurrir a procedimientos con mayor riesgo de complicaciones. El dolor persistente o características sospechosas de sepsis, con más del 30% de necrosis (confirmada por imágenes), deben someterse a una aspiración con aguja fina.

Los procedimientos usados, incluyen la colecistectomía, la colangiopancreatografía endoscópica retrograda y, el drenaje de colecciones pancreáticas y peripancreáticas. Son útiles el ultrasonido endoscópico y la colangiorresonancia.

**Colecistectomía.** Previene futuros episodios de pancreatitis en caso de colelitiasis. Si el paciente está en buenas condiciones generales y no hay complicaciones, debe ser efectuada antes del egreso. También puede indicarse en las semanas siguientes en caso de pancreatitis grave o complicada, para permitir que el proceso inflamatorio o la colección de líquidos se organicen o resuelvan. La colecistectomía debe hacerse preferiblemente por laparoscopia.

**Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).** Se debe indicar en las primeras 24 horas del ingreso en pacientes con colangitis. En la pancreatitis aguda leve de etiología biliar sin evidencia de obstrucción biliar, la esfinterotomía no ha demostrado ventajas en cuanto a la evolución natural de la enfermedad. La CPRE se debe usar con cautela y en pacientes bien seleccionados con pancreatitis grave y obstrucción biliar por un cálculo atascado en el tercio distal del colédoco (sospechado por ictericia y ALAT  $\geq 3$  veces del valor normal) y colangitis clínica (fiebre y leucocitosis). No se debe usar indiscriminadamente, por la posibilidad de reactivar la pancreatitis, desencadenar una colangitis o transformar una pancreatitis necrosante estéril en infectada. Se puede utilizar como estudio previo a la colecistectomía electiva cuando se demuestra dilatación del colédoco por ultrasonido abdominal o elevación de las pruebas hepáticas y coledocolitiasis confirmada por ultrasonido endoscópico o colangiorresonancia. Los

procedimientos son esfinterotomía, litotripsia o extracción de cálculos con cestas apropiadas o colocación de prótesis intraluminales (*stent*).

**Drenaje de colecciones pancreáticas y peripancreáticas.** Las colecciones líquidas alrededor del páncreas son frecuentes en los pacientes con pancreatitis aguda grave. La mayoría se resuelve espontáneamente, pero algunas se transforman en pseudoquistes y abscesos. Cuando estas son asintomáticas se tratan conservadoramente, mientras que los pseudoquistes que causan dolor abdominal, obstrucción o se asocian con infección o sangrado, deben ser drenados endoscópicamente, por vía subcutánea o cirugía abierta.

**Colección líquida aguda peripancreática.** Se desarrolla en la fase temprana de la enfermedad. Con la TC no se observa una pared definida, son homogéneas, confinadas a los planos de la fascia normal del retroperitoneo; pueden ser múltiples, generalmente estériles, no se asocian a necrosis y se resuelve espontáneamente.

1. **Pseudoquiste pancreático.** Es una colección líquida circunscrita rodeada por una pared inflamatoria bien definida fuera del páncreas, con necrosis mínima o sin ella, y generalmente se evidencia después de las 4 semanas de iniciada la pancreatitis.
2. **Necrosis infectada.** El diagnóstico se sospecha por el deterioro clínico del paciente: fiebre, leucocitosis y la presencia de gas dentro de la lesión, demostrada por TC. Sin embargo, la conducta ante una necrosis pancreática estéril debe ser conservadora durante las primeras 2 a 3 semanas, porque los procedimientos quirúrgicos aumentan la morbimortalidad. Si después de este periodo persiste dolor abdominal, se debe plantear la necrectomía, que se facilita porque se ha logrado establecer la organización y delimitación del tejido necrótico. Otro procedimiento alternativo es la necrectomía laparoscópica que disminuye el riesgo de sangrado arterial; particularmente cuando el área de necrosis se adhiere a la pared del estómago o duodeno (previa valoración con ultrasonido endoscópico). Las indicaciones quirúrgicas de urgencia dentro de las primeras semanas de la enfermedad son: el síndrome compartamental, dolor sugestivo de infarto o perforación intestinal y hemorragia grave por un pseudoaneurisma.

En pacientes estables con necrosis infectada, la cirugía puede aplazarse por más de cuatro semanas para permitir la licuefacción y desarrollo de la pared fibrosa alrededor de la necrosis; pero, en enfermos sépticos (la mayoría de estos pacientes presentan leucocitosis, fiebre y falla multiorgánica), el tratamiento de elección es la necrectomía. Si la aspiración demuestra bacterias gramnegativas se usan las siguientes alternativas: una cefalosporina de tercera generación más metronidazol o carbapenémicos o fluoroquinolonas más metronidazol. Si la coloración de Gram revela bacterias grampositivas se debe asociar la vancomicina. Existen métodos menos invasivos, recomendados en pacientes sintomáticos con necrosis infectada, como la necrectomía retroperitoneal percutánea, necrectomía laparoscópica o drenaje percutáneo con catéter.

## Bibliografía

- Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe S. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2255-62.
- Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 18092-18103.

- Banks PA, Bollen T, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62: 102-111.
- Bolado F, Buxbaum JL, Vaillo-Rocamora A, Cárdenas-Jaén K, Maisonneuve P, de-Madaria E. Early Weight-Based Aggressive vs. Non-Aggressive Goal-Directed Fluid Resuscitation in the Early Phase of Acute Pancreatitis: An Open-Label Multicenter Randomized Controlled Trial (The WATERFALL Trial), Design, and Rationale. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7:440. doi: 10.3389/fmed.2020.00440. PMID: 32984361; PMCID: PMC7492535.
- Brazón J, Guerrero B, Arocha-Piñango C, Sevcik C, D' Suze G. Efecto del veneno del escorpión *Tityus discrepans* sobre las pruebas globales de la coagulación: Estudios preliminares. *Invest. clín [Internet]*. 2008 Mar [citado 2022 Ene 30]; 49(1): 49-58. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332008000100006&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332008000100006&lng=es).
- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018; 154: 1096-1101.
- Frossard J, Steer M, Pastor C. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2008; 371: 143-52.
- Garber A, Frakes C, Arora Z, Chahal P. Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2018: 1-8. doi:10.1155/2018/6218798.
- Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, et al. Clinical practice guideline: Management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016; 59: 128-140.
- Guidi M, Curvale C, Pasqua A, et al. Actualización en el manejo inicial de la pancreatitis aguda. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2019; 49(4): 307-323.
- Guo D, Dai W, Shen J, Zhang M, Shi Y, Jiang K, Guo L. Assessment of Prophylactic Carbapenem Antibiotics Administration for Severe Acute Pancreatitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion*. 2022 Jan 13:1-9. doi: 10.1159/000520892. Epub ahead of print. PMID: 35026770.
- Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H, Baiocchi G, Ansaloni L, Biffi W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore E, Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019; 14: 27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0. PMID: 31210778; PMCID: PMC6567462.
- Lim CL, Lee W, Liew YX, et al. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointestinal Surg* 2015; 19: 480-91. 10.1007/s11605-014-2662-6.
- Machicado JD, Gougol A, Stello K, et al. Acute pancreatitis has a long-term deleterious effect on physical health related quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1435-43.e2. 10.1016/j.cgh.2017.05.037.
- Mourad MM, Evans R, Kalidindi V, et al. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endLess debate. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017; 99: 107-12. 10.1308/rcsann. 2016.0355.
- Papachristou G, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II and CTSI score in predicting organ failure, complications and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 435-41.
- Petrov M, van Santvoort H, Besselink M, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis. *Ann Surg*. 2008; 247: 250-7.
- Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017 Apr; 16(2): 155-159. doi: 10.1016/s1499-3872(16)60163-7. PMID: 28381378.
- Srinivasan G, Venkatakrishnan L, Sambandam S, Singh G, Kaur M, et al. Current concepts in the management of acute pancreatitis. *J Family Med Care Prim*. 2016; 5: 752-758.
- Tenner Scott, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013; doi:10.38.
- Van Santvoort H, Besselink M, Bakker O, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1491-502.
- Zheng Z, Ding YX, Qu YX, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med*. 2021; 9(1): 69. doi: 10.21037/atm-20-4802. PMID: 33553362; PMCID: PMC7859757.



## CAPÍTULO 19

# ABSCESO HEPÁTICO AMEBIANO

NAIRÉ SÁNCHEZ-IRIARTE, ASTRID MÉNDEZ-BORGES

### INTRODUCCIÓN

La amebiasis es una enfermedad intestinal causada por el protozooario *Entamoeba histolytica*; afecta al 10% de la población mundial y, alcanza su máxima prevalencia en las regiones tropicales y subtropicales. Es una enfermedad de áreas endémicas: África, el Sudeste asiático, México, Venezuela y Colombia. La manifestación extraintestinal más frecuente es el absceso hepático. Los abscesos hepáticos amebianos son 10 veces más frecuentes en el sexo masculino, adultos jóvenes y raros en los niños. Hay una serie de factores que se han asociado como predisponentes: desnutrición, las malas condiciones higiénicas, el alcoholismo y el sida.

El absceso hepático amebiano es una colección purulenta formada dentro del parénquima hepático que llega al órgano por vía hemática, proveniente del intestino. Las venas portales se obstruyen, esto conduce al daño de los hepatocitos y luego al absceso por proteólisis. En el 60% de los casos es único, localizado en el lóbulo derecho y cerca de la cúpula hepática debido al mayor flujo portal de esta zona. Un 10% se localiza en ambos lóbulos. El absceso contiene un material achocolatado e inodoro compuesto de bilis, sangre y *detritus* celulares, que se forma por la lisis que provoca en el tejido hepático el trofozoíto junto a las enzimas del parásito; en este líquido difícilmente se puede encontrar la ameba (FIG. 11 y 12) HUC-UCV.

**FIG. 11 y 12.** Material obtenido de drenaje de absceso hepático amebiano. Se observa el material achocolatado.



## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A menudo la sintomatología del absceso hepático es inespecífica; sin embargo, la mayoría presenta fiebre y dolor en el hipocondrio derecho, que se irradia al hombro ipsilateral. Es rara la ictericia y menos del 33% presentan diarrea concomitante. Según su evolución, puede ser: absceso agudo, en el que predominan la fiebre y dolor en hipocondrio derecho o, absceso crónico, con deterioro del estado general, hepatomegalia dolorosa y anemia. Los ancianos tienen más probabilidad de sufrir una evolución subaguda con duración de varios meses, asociada a pérdida de peso y hepatomegalia dolorosa. Un 33% de los pacientes tienen un cuadro crónico; solo con fiebre persistente.

El dolor generalmente es de aparición insidiosa, se localiza en el hipocondrio derecho y epigastrio, de intensidad moderada, con sensación de peso o distensión constante, aumenta con la inspiración profunda “dolor pleurítico”, la tos y el decúbito lateral derecho; se irradia a la región interescapular, al hombro y a la región supraclavicular derecha. Si la localización del absceso es en el lóbulo izquierdo, el dolor se genera en epigastrio o en el hipocondrio izquierdo, irradiado hacia la región retroesternal, algunas veces hacia el precordio y hacia el hombro izquierdo y, es posible que esté presente el *signo de Acosta-Ortiz*, “al auscultar del área hepática, se perciben los ruidos cardíacos; el absceso actúa como un bloque de condensación que aumenta la transmisión de las vibraciones sonoras”.

La fiebre se presenta en el 80% de los casos, usualmente de 39 a 40 °C a predominio vespertino, acompañada de escalofríos y sudoración profusa; otros síntomas pueden ser: anorexia, vómitos y distensión abdominal. La ictericia se presenta en el 8% de los casos, que expresa gravedad y peor pronóstico. Cuando el absceso se insinúa sobre el hemidiafragma derecho puede producir manifestaciones respiratorias como tos seca y taquipnea.

En el examen físico se observa fascies dolorosas y en la inspección del tórax existe disminución unilateral derecha de la expansión respiratoria por elevación del hemidiafragma y asimetría abdominal; al tacto se puede constatar el aumento de las vibraciones vocales e hipomotilidad basal derecha; la percusión revela matidez por encima de la 10ª costilla (línea de Mouriquand) y a la auscultación hay ausencia del murmullo vesicular, integrando un **síndrome de atelectasia compresiva**.

Se puede palpar una hepatomegalia dolorosa que predomina en el sitio del absceso, de consistencia aumentada, superficie lisa y de borde romo. Se consigue una digitopresión notablemente dolorosa en los últimos espacios intercostales, entre la línea axilar anterior y la axilar media sobre la zona hepática y, la percusión sobre el área hepática es muy dolorosa. Las complicaciones más destacadas del absceso hepático son:

- Perforación a la cavidad torácica. Genera un derrame pleural o empiema; también se puede observar comunicación con un bronquio importante que se puede manifestar con una vómica o hemoptisis masiva.
- Perforación a la cavidad pericárdica. Genera una pericarditis que puede producir un taponamiento cardíaco; más común en abscesos ubicados en el lóbulo izquierdo.
- Perforación a la cavidad abdominal. Genera una peritonitis con signos graves de irritación peritoneal.

El absceso hepático amebiano puede confundirse con una hepatitis aguda, absceso hepático piógeno, neoplasias del hígado, quiste hidatídico y con patologías extrahepáticas como empiemas del hemitórax derecho, absceso subfrénico, colecistitis aguda, absceso perinefrítico y pielonefritis aguda.

La coinfección del coronavirus 2019 (COVID-19) con *E. histolytica* aumenta en zonas endémicas de amebiasis. En base a sus similitudes fisiopatológicas, la coinfección de estos agentes etiológicos podría empeorar el curso clínico del paciente. No se había descrito en el país hasta Junio del 2021 cuando ingresó al servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario. Caracas-Venezuela (HUC), un paciente masculino de 54 años de edad con sintomatología respiratoria, hisopado nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2 COVID-19, elevación de las aminotransferasas, ultrasonido abdominal compatible con absceso hepático y coproanálisis con trofozoítos de *E. Histolytica*.

## DIAGNÓSTICO

Los pacientes pueden presentar absceso hepático amebiano meses o años después de viajar a un área endémica, lo que hace imprescindible un historial de viajes y el conocimiento de los factores de riesgo epidemiológicos. El 80% de los pacientes desarrollan síntomas a las 2 a 4 semanas posteriores a la exposición, dados por fiebre, dolor abdominal tipo cólico en el hipocondrio derecho o epigastrio y en algunos casos tos. Los pacientes que se presentan de forma subaguda tienen pérdida de peso, fiebre y dolor abdominal difuso. Un 10% a 35% presentan síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos, cólicos abdominales, diarrea, estreñimiento o distensión abdominal. Al examen físico los hallazgos más comunes son hepatomegalia dolorosa, asimetría abdominal, dolor abdominal a la palpación superficial y profunda en hipocondrio derecho.

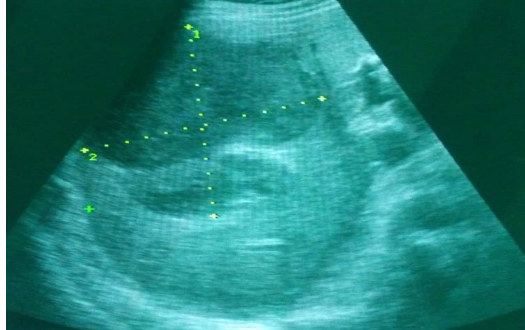
Los exámenes de laboratorio revelan leucocitosis con neutrofilia en 85%-90% de los pacientes con cifras que varían de 10 a 20 x 10<sup>9</sup>/L, aumento de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR). Elevación de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y en algunos casos bilirrubina (a expensas de la directa). Los anticuerpos séricos para *Entamoeba histolytica* se detectan en 90% de los pacientes; la hemaglutinación indirecta con títulos de 1:512 se consideran diagnóstico. Cabe mencionar que la prueba de inmunoabsorción ligada a enzima (ELISA) tiene una sensibilidad de 99% y una especificidad de 90%. Recordar que en la primera semana del curso de la enfermedad, se pueden presentar falsos negativos.

En la radiografía del tórax se puede observar elevación del hemidiafragma derecho “imagen de sombrero o en panal de abeja” y en los campos pulmonares zonas de atelectasia; además, signos de derrame pleural o borramiento del ángulo costodiafragmático. En la radiografía de abdomen simple de pie se evidencia un crecimiento de la densidad hepática. El estudio con bario del tubo digestivo muestra compresión del estómago y duodeno por la hepatomegalia, y el examen fluoroscópico muestra disminución o abolición del movimiento del hemidiafragma derecho.

El ultrasonido abdominal (**FIG. 13**) es el método ideal para el diagnóstico, no es invasivo y es económico; no requiere inyecciones, catéteres ni radiación, de tal manera que puede ser

usado en forma repetida, incluso en embarazadas. Este detecta lesiones mayores de 1,5 cm y supera, por su certeza diagnóstica a otros métodos diagnósticos como la TC (FIG. 14), RM e incluso la gammagrafía. Todos estos métodos de imagen nos sirven para determinar el número de abscesos, la localización, el tamaño y la respuesta al tratamiento (Imágenes de pacientes ingresados en el HUC).

**FIG. 13.** Imagen de absceso hepático con el ultrasonido.



**FIG. 14.** Imagen de absceso hepático en la TC.



## TRATAMIENTO

No se requiere ningún cambio o modificación específica de la dieta. Sin embargo, es importante insistir en la higiene de los alimentos, porque la amebiasis se asocia con una higiene personal o alimentaria deficiente. No es necesario restringir la actividad, excepto durante los primeros días de la enfermedad aguda y con dolor. También se puede administrar analgésicos antipiréticos, hidratación con solución dextrosa al 5% o solución 0,9% en caso de deshidratación y oxígeno con mascarilla si hay compromiso respiratorio.

El tratamiento farmacológico incluye la disentería amebiana; que comprende el uso de un nitroimidazol, preferiblemente metronidazol en una dosis de 500 mg a 750 mg por VO, 4 veces diarias o, 20 mg/kg/día dividida en 4 dosis, IV durante 7 a 10 días. Los efectos adversos son náuseas, vómitos, anorexia, lengua saburral, mareo, sabor metálico. Dado que los parásitos pueden persistir en el intestino en el 40% al 60% de los pacientes, el tratamiento con un nitroimidazol siempre debe seguirse con un agente intraluminal vía oral, como la paromomicina 500 mg c/8 h durante 7 días o diyodohidroxiquinoleína 650 mg tres veces al día por 20 días. No se

recomienda administrar metronidazol y paromomicina al mismo tiempo porque la diarrea, efecto secundario común de la paromomicina, puede dificultar la evaluación de la respuesta al tratamiento. Alrededor del 15% de los pacientes con absceso hepático amebiano fracasan en el tratamiento médico.

Como alternativa, ante fracaso del tratamiento convencional están el tinidazol o el ornidazol, a la dosis de 2 g VO diarios en una sola toma, por 3 a 5 días consecutivos. Estos medicamentos vienen en presentaciones parenterales para aquellos pacientes muy graves (o que no toleran la vía oral) y se pueden combinar con la emetina.

La emetina se debe usar en caso de que los nitroimidazoles no sean tolerados por el paciente o que sus condiciones sean críticas, aparezcan complicaciones o que no haya respuesta terapéutica satisfactoria. Se usa bajo la forma de clorhidrato de emetina a la dosis de 1 mg/kg IM (máximo 60 mg diarios y un total de 600 mg); o la dehidroemetina, 1,25 mg/kg (máximo 80 mg y un total 800 mg) al día por 7 a 10 días. Se recomiendan controles periódicos del electrocardiograma, debido a su cardiotoxicidad. Aunque emetina y dehidrometina son muy efectivas contra la forma invasiva de *E. histolytica* y ampliamente utilizadas en el pasado, no son de fácil acceso en el presente.

El metronidazol y similares imidazoles son efectivos contra bacterias anaeróbicas, es decir, tienen una cobertura más allá de la antiparasitaria, pero agregan un tratamiento contra bacterias aeróbicas gramnegativas, por lo que se indica en casos de duda etiológica, posibilidad de abscesos mixtos y en condiciones de edad avanzada, mal estado general, leucocitosis o ictericia pronunciada.

Otras opciones incluyen la nitazoxanida, que tiene la ventaja de ser amebicida tanto tisular como intraluminal, a la dosis de 500 mg dos veces al día durante 10 días; los efectos adversos son gastrointestinales: náuseas y vómitos.

En caso de falla del tratamiento médico se debe considerar el invasivo. La aspiración percutánea bajo control con ultrasonido se practica en caso de presentarse lesiones mayores de 10 cm. El drenaje quirúrgico a través de una laparotomía se indica en las siguientes condiciones:

- Cuando hay señales clínicas y el ultrasonido revela inminencia de ruptura.
- Signos de irritación peritoneal localizado.
- Cuando se ha producido la ruptura a la cavidad pleural o pericárdica; demostardas por ultrasonido, toracocentesis o TC.
- Cuando hay escasa respuesta y se sospecha ruptura después de 3 a 5 días de tratamiento médico.

## Bibliografía

- Díaz A, Pérez-Torres E, Abdo-Francis J. Absceso hepático amebiano. En: Pérez-Torres E, Abdo-Francis J, Bernal-Sahagún F, Kershenobich-Stalnikowitz D. Gastroenterología. 1ª Ed. México: McGraw-Hill; 2012: 419-421.
- Fotedar R, Stark D, Beebe N, Marriott D, Ellis J, Harkness J. Laboratory diagnostic techniques for Entamoeba species. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2007 [citado el 3 de septiembre de 2021]; 20(3): 511-32. Disponible en: <https://bit.ly/3tuWfpY>

- Jackson-Akers JY, Prakash V, Oliver TI. Amebic liver abscess. [Updated September 15, 2020]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 January.
- Lucas R, Upcroft J. Clinical significance of the redefinition of the agent of amoebiasis. *Rev Latinoam Microbiol.* 2001; 43(4): 183-187.
- Maricuto A, Velásquez V, Pineda J, Flora D, Rodríguez I, Forero, D, et al. Amoebic liver abscess in a COVID-19 patient: a case report. *BMC infectious diseases.* 2021; 21(1): 1-6. Disponible en: <https://bit.ly/3pwr4tm>.
- Sharma S, Ahuja V. Liver abscess: Complications and treatment. *Clin Liver Dis (Hoboken)* [Internet]. 2021; 18(3): 122-6. Disponible en: <https://bit.ly/34aD5x2>.
- Singh JP, Kashyap A. A comparative evaluation of percutaneous catheter drainage for resistant amebic liver abscesses. *Am J Surg.* 1989; 158: 58-62.
- Stanley SL Jr. Amoebiasis. *Lancet* [Internet]. 2003 [citado el 3 de septiembre de 2021]; 361(9362): 1025-34. Disponible en: <https://bit.ly/3hGmvlo>.
- Sultan, Shahnaz, et al. AGA Institute Rapid Review of the GI and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020; Volume 159, Issue 1, July: 320-334.e27.
- Urdaneta H, Cova J. Entamoeba histolytica. Abordajes diagnósticos. *GEN.* 1998; 52(4): 265-269.
- Vargas-Álvarez T, Acuña-Bolaños DR. Revisión abscesos hepáticos. *Acta Académica* [Internet]. 2018 [citado el 2 de septiembre de 2021]; 62(Mayo): 115-136. Disponible en: <https://bit.ly/3sASMaI>.

## CAPÍTULO 20

# ENFERMEDADES HEPÁTICAS EN EL EMBARAZO

RAMÓN CASTILO, VIRGINIA SALAZAR-MATOS, ADRIANNA BETTIOL-MENEGALDO

### INTRODUCCIÓN

Durante la gestación ocurre una serie de cambios fisiológicos en la mayoría de los aparatos y sistemas, que en ocasiones simulan una alteración patológica de esos órganos. El embarazo afecta directamente la fisiología del hígado y los trastornos hepáticos pueden influir en los resultados del embarazo; la relación entre ambos es evidente pero no bien definida. El embarazo se asocia con cambios fisiológicos que pueden imitar una enfermedad hepática crónica, lo que hace a la enfermedad hepática en el embarazo, un diagnóstico desafiante.

Es común ver cambios fisiológicos en la madre como taquicardia, aumento del gasto cardíaco, caída de la presión arterial y expansión del volumen plasmático a lo largo del embarazo, que se estabilizan al final del tercer trimestre. Las adaptaciones fisiológicas durante el embarazo optimizan el intercambio gaseoso materno-fetal. Los niveles de progesterona y estrógeno aumentan e influyen en la síntesis, el metabolismo y las funciones excretoras hepáticas. La hiperestrogenemia genera *nevus* en forma de araña y eritema palmar en el 60% de las embarazadas normales; que simulan pacientes con enfermedad hepática crónica.

Debido a la expansión del volumen plasmático y hemodilución, hay una disminución moderada en el hematocrito y albúmina durante el embarazo; por lo tanto, la anemia e hipoalbuminemia son hallazgos de laboratorio comunes. Aunque la alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), bilirrubina total y el tiempo de protrombina no sufren cambios en el embarazo; la fosfatasa alcalina y la  $\alpha$ -fetoproteína por lo general están elevadas debido a su producción en la placenta y saco vitelino fetal, respectivamente. Por otra parte, el incremento de algunos factores de la coagulación y el fibrinógeno genera un estado de hipercoagulabilidad.

La mayoría de los parámetros sanguíneos se normaliza dentro de las 2 semanas posteriores al parto, pero pueden demorar hasta 12 semanas. Debido a la necesidad de considerar la salud de la madre y el feto, una serie de consideraciones especiales deben tenerse en cuenta en el diagnóstico y manejo de los trastornos hepáticos en el embarazo. Inicialmente se deben evaluar las enzimas hepáticas, el ultrasonido abdominal, la RM sin contraste. Debe evitarse el uso de gadolinio en el embarazo debido a su asociación con teratogenicidad y; la TC en el embarazo



debe ser evaluada cuidadosamente contra los riesgos de las radiaciones ionizantes para el feto. Se pueden considerar pruebas invasivas, como la biopsia hepática y la endoscopia si se requieren, para facilitar el manejo adecuado del trastorno hepático. Las enfermedades hepáticas pueden ser inherentes al propio embarazo: hiperemesis gravídica, síndrome preeclampsia-eclampsia, síndrome HELLP, colestasis intrahepática del embarazo e hígado graso agudo del embarazo o, enfermedades hepáticas agudas y preexistentes: cirrosis hepática, hepatitis vírica y hepatitis (tóxica, alcohólica).

## HIPEREMESIS GRAVÍDICA

Las náuseas acompañan al embarazo en un 70% a 85% de las gestantes y el vómito alrededor del 50%. La hiperemesis gravídica normalmente se presenta en el primer trimestre y se resuelve en la vigésima semana de la gestación. Ocurre en alrededor del 0,3% al 2% de los embarazos. La causa exacta no es clara y se han planteado múltiples teorías genéticas, psiquiátricas, psicologías, culturales y hormonales; además, alteraciones de la motilidad gástrica, infección por *Helicobacter pylori* y cambios en el sistema nervioso autónomo. Existe una correlación entre el pico de gonadotropina coriónica humana (HCG) en el primer trimestre y la intensidad de la hiperemesis gravídica. El hipertiroidismo se presenta en el 60% de las embarazadas; la HCG activa los receptores de la hormona estimulante presentes en la glándula tiroides, lo que genera aumento de los niveles de tiroxina y supresión de la TSH. Los factores de riesgo claramente identificados son embarazos molares y gemelares, enfermedad trofoblástica, historia previa de hiperemesis gravídica y anormalidades fetales; además del incremento en el índice de masa corporal, enfermedades psiquiátricas y diabetes mellitus.

Se caracteriza por náuseas y vómitos intratables persistente no relacionado con otras causas, con la subsiguiente deshidratación, cetosis, pérdida de más de 5% del peso preconcepcional, desequilibrio hidroelectrolítico y déficit nutricional. Además, se asocia a compromiso hepático en 50% a 60% de los pacientes, quienes presentan elevaciones discretas en los niveles de ASAT y ALAT (VR= 10–40 UI/L), sin embargo; se ha observado que aumentan hasta 1.000 UI/L en algunas gestantes con la enfermedad. La ictericia es rara y ocurre comúnmente en casos graves. La etiología de las enzimas hepáticas elevadas no está clara, pero se ha propuesto que implica lesión de las células hepáticas debido a múltiples factores, que incluyen la deshidratación, inanición y citocinas derivadas de la placenta; incluido el FNT- $\alpha$ . Los niveles de enzimas hepáticas vuelven a los valores normales después de la resolución de la hiperemesis, y por lo tanto no hay secuelas a largo plazo relacionados con el hígado. Asimismo, las pacientes pueden presentar disfunción renal y trastornos electrolíticos, tales como hiponatremia, hipocalemia y alcalosis hipoclorémica. En casos graves, la deshidratación puede llevar a la hipotensión ortostática, taquicardia y letargia. El vómito puede generar sangrados por laceraciones esofágicas y a deficiencia de vitaminas que, en raros casos, puede producir alteraciones neurológicas. No hay relación de la hiperemesis con morbilidad fetal, pero sí mayores tasas de bajo peso al nacer y partos pretérmino. El diagnóstico es básicamente de exclusión, la hiperbilirrubinemia, generalmente es menor de 3,5 mg/dL (predominio de la directa), y las aminotransferasas aumentan levemente (menos del triple). La albúmina y el tiempo de protrombina tienden a permanecer normales.

El manejo de la hiperemesis gravídica se basa en medidas de soporte, hasta que los síntomas se resuelvan con la progresión de la edad gestacional. Se indica la rehidratación intravenosa, corrección de los trastornos electrolíticos y la reposición de tiamina para prevenir una eventual encefalopatía de Wernicke. La vitamina B<sub>6</sub> se usa para control de las náuseas y el vómito y es considerada la terapia de primera línea. Los antieméticos son aceptados como de segunda línea. En pacientes refractarios, tanto los corticoesteroides sistémicos como el ondansetrón se pueden indicar, teniendo en cuenta su perfil de seguridad. La combinación de doxilamina y piridoxina (Diclegis®) es el único agente aceptado por la FDA para el tratamiento de náuseas y vómitos en el embarazo. Pacientes que no pueden mantener el peso y no responden a los antieméticos requieren nutrición enteral avanzada e incluso nutrición parenteral total.

## SÍNDROME PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

La preeclampsia se asocia a una alteración del tejido endotelial, de etiología desconocida; se plantean varias teorías como: mala adaptación inmunológica, isquemia placentaria crónica, aumento de la respuesta inflamatoria de los trofoblastos, y elevación de las citocinas inflamatorias. Adicionalmente se ha demostrado que los trastornos hipertensivos del embarazo se relacionan con vasoespasmo que probablemente resulta de la hemoconcentración junto con desequilibrios entre vasoconstrictores (tromboxano A<sub>2</sub> y endotelinas) y vasodilatadores (prostaciclina y óxido nítrico).

La preeclampsia ocurre aproximadamente en el 5% a 10% de las embarazadas y solo desaparece cuando se termina la gestación. La enfermedad se caracteriza por hipertensión arterial (sistólica  $\geq 140$  mm Hg y diastólica de  $\geq 90$ ); medida en al menos dos ocasiones con 4 a 6 horas de diferencia; proteinuria ( $>300$  mg/día) y edema periférico de grado variable. Cuando aparecen convulsiones se denomina eclampsia que ocurre en 0,2% a 0,5% de los embarazos. Aunque, el 75% de las convulsiones eclámpicas ocurre antes del parto, cerca del 50% se puede presentar en las primeras 48 horas del posparto. El síndrome preeclampsia-eclampsia puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común en los extremos de la edad fértil, menores de 20 años y mayores de 35 años, y no tiene una base genética clara, pero parece existir predisposición familiar. Aunque la mortalidad ha ido disminuyendo, constituye la causa principal de muerte materna durante el embarazo.

La disfunción hepática es una manifestación inusual de la preeclampsia leve, sin embargo, el hígado es blanco de lesiones en el 50% de los casos de la preeclampsia grave, y es un indicativo de una condición crítica, con morbilidad y mortalidad perinatal y materna significativas; de ahí su importancia clínica. La complicación hepática tiende a presentarse en la segunda mitad del embarazo o en el tercer trimestre, y se manifiesta con dolor en epigastrio o cuadrante superior derecho, náuseas y vómitos (40%), ictericia (20%), aumento de peso y edema. Además, existe alteración de las pruebas hepáticas con aumento moderado de las aminotransferasas ( $<250$  UI/L), elevación de la fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia leve ( $<5$  mg%) y prolongación del tiempo de protrombina. La trombocitopenia y elevación del ácido úrico se asocian con las complicaciones.

La preeclampsia leve con enfermedad hepática requiere un seguimiento cuidadoso, terapia obstétrica adecuada, pruebas seriadas de la función hepática y recuento plaquetario, para

prevenir el avance y complicaciones de la enfermedad. Por lo general, se debe acelerar el parto tan pronto como sea posible. Cuando la hepatopatía ocurre durante una preeclampsia grave, la morbimortalidad materna y fetal crece notablemente, por lo que la interrupción del embarazo es impostergable. En estudios histológicos, el 15% de las pacientes con preeclampsia leve, tiene necrosis hepática focal, mientras que en la toxemia fatal 75% presenta necrosis hepatocelular, depósitos de fibrina con hemorragia periportal y subcapsular. En algunos casos, después del parto, los signos de disfunción hepática se resuelven progresivamente, con retorno a la normalidad en una semana.

Si el embarazo está cerca del término (fetos viables) se debe interrumpir inmediatamente el embarazo por vía vaginal o cesárea. Si el feto está inmaduro se intenta tratamiento conservador; aunque existe un riesgo aumentado de desprendimiento prematuro de placenta, insuficiencia renal aguda y ruptura hepática. Si tiene menos de 32 semanas de gestación se indica un corticoesteroide intravenoso como inductor de madurez pulmonar fetal y posteriormente se interrumpe el embarazo. La inminente ruptura de un hematoma hepático y el deterioro hemodinámico materno-fetal son indicaciones para la interrupción inmediata del embarazo. En líneas generales, el tratamiento consiste en hospitalizar a la paciente para garantizar el reposo en decúbito lateral izquierdo y facilitar el monitoreo de la hipertensión arterial, además de controlar estrictamente la diuresis y el uso adecuado de medicamentos. Se recomienda:

1. **Expansores de volumen.** Los cristaloides y coloides son útiles para la estabilización hemodinámica.
2. **Sulfato de magnesio.** Ha demostrado ser el fármaco anticonvulsivante de elección, ya que previene las convulsiones en pacientes con preeclampsia y evita su recurrencia en la eclampsia. La dosis inicial es de 4 a 6 g IV durante 20 minutos; luego, 8 g diluidos en solución dextrosa al 5% y pasar 1-2 g IV por hora en infusión continua. Al administrar este fármaco se debe monitorear cada 4 horas: la diuresis, el reflejo rotuliano y la frecuencia respiratoria; si ocurre oliguria, abolición completa del reflejo rotuliano o depresión respiratoria, se debe administrar el antagonista de la sobredosis de sulfato de magnesio, que es el gluconato de calcio al 10%, a la dosis de 10 mL IV en bolo.
3. **Antihipertensivos.** Son usualmente administrados cuando la presión arterial diastólica es mayor de 110 mm Hg. Su objetivo es prevenir complicaciones cerebrales (hemorragia y encefalopatía). La meta es mantener la presión diastólica entre 90 a 95 mm Hg. No se deben utilizar en el embarazo los diuréticos, IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina, diazóxido o nitroprusiato sódico. Los hipotensores más utilizados durante el embarazo son los siguientes:
  - Hidralazina: 5 mg IV cada 15 a 20 min.
  - Nifedipina. Calcioantagonista que mejora la irrigación de la unidad fetoplacentaria por vasodilatación de las arterias uterinas, vasos umbilicales y cerebrales del feto. La dosis es de 10 a 20 mg sublingual, una dosis o 30 mg VO c/12 a 24 horas.
  - Labetalol. Bloqueador  $\alpha$  y  $\beta$  que ha demostrado ser eficaz y bien tolerado por la madre y el feto. La dosis es de 2 mg/min en infusión continua o una dosis de 20 mg IV, seguido de 40 mg a los 10 min y 80 mg en los siguientes 10 min hasta un máximo de 300 mg. Posteriormente se indica 200 mg VO c/8-12 h, hasta 2.400 mg en 24 horas.

4. **Ácido acetilsalicílico.** La observación de desequilibrios en el tromboxano A<sub>2</sub> y la prostaciclina han llevado al uso de aspirina con dosis bajas en el manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo. Se ha demostrado reducciones en los riesgos de preeclampsia, restricción del crecimiento y muerte fetal con el uso de aspirina, por lo que se recomienda que se instaure una dosis baja (81 mg diarios) entre las 12 y 28 semanas de gestación, en pacientes con factores de alto riesgo de preeclampsia. Finalmente el trasplante de hígado se ha usado en casos de descompensación hepática grave a pesar de la terapia médica y en casos de ruptura hepática o hematoma.

## SÍNDROME HELLP

El síndrome HELLP es una complicación obstétrica descrita en 1983 por Weinstein; se caracteriza por la presencia de hemólisis (*Hemolysis*), elevación de enzimas hepáticas (*Elevated liver enzymes*) y trombocitopenia (*Low platelets*). Se trata de una entidad clínica considerada como una variante o una complicación de la preeclampsia grave, pero algunos autores consideran que se trata de un síndrome aislado; dado que hasta en el 20% de los casos se presenta sin proteinuria ni hipertensión arterial. Ocurre en el 10%-20% de las pacientes con preeclampsia-eclampsia grave y representa una enfermedad crítica en la mujer embarazada. Aparece generalmente al término de la gestación (segundo o tercer trimestre); sin embargo, un 30% de las pacientes presenta los síntomas entre las 24 y 48 horas posteriores al parto, aunque puede aparecer hasta siete días después del parto. Su incidencia es de 1 a 6 por 1.000 embarazos y puede recurrir en las siguientes gestaciones en un 3% a 27%.

Aunque la patogénesis no está completamente definida, estaría relacionado con una anomalía en la placentación que desencadena un desequilibrio entre factores angiogénicos y anti-angiogénicos; se piensa que el síndrome HELLP es consecuencia de un vasoespasmo importante que finaliza en hemólisis microangiopática y daño de las células endoteliales, con el subsecuente consumo de plaquetas y depósito de fibrina. Algunos casos de síndrome HELLP puede asociarse con microangiopatía trombótica, causadas por desregulación del complemento, lo cual abre una vía hacia posibles tratamientos con terapia biológica dirigida. El principal órgano involucrado es el hígado y en casos graves se producen hematomas e infartos que se desarrollan en el área subcapsular y contribuyen a la necrosis hepática.

Las manifestaciones clínicas consisten en malestar general y astenia (90%), náuseas, vómitos o cefalea (50%), dolor en el epigastrio o hipocondrio derecho (50%-75%), aumento de peso y edema (>50%); además el 20% presentan síntomas visuales. Puede cursar con hipertensión arterial mayor de 160/110 mm Hg y proteinuria; aunque estos hallazgos propios de la preeclampsia pueden faltar. Se puede complicar con desprendimiento prematuro de la placenta, CID, insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda, edema pulmonar agudo y SDRA. La ruptura hepática puede ocurrir en el 1% de los casos. El diagnóstico se establece mediante la presencia de las anormalidades en los parámetros analíticos que constituyen el acrónimo del síndrome HELLP: hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y disminución de plaquetas; además, estos pacientes, a diferencia de la preeclampsia tienen marcadores inflamatorios elevados: PCR e interleucinas (1Ra y 6).

**Hemólisis.** Se produce una anemia hemolítica microangiopática; que expresa disfunción endotelial con daño en la íntima de pequeños vasos. Esta anemia se manifiesta con disminución de la hemoglobina, eritrocitos fragmentados (esquistocitos) en sangre periférica, elevación de la enzima deshidrogenasa láctica sérica y disminución de la haptoglobina. Este último parámetro es el más comúnmente utilizado como criterio diagnóstico de hemólisis.

**Elevación de enzimas hepáticas.** La elevación de la alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, refleja la presencia de daño hepático; *American College of Obstetrics and Gynecology*, sugiere el doble del límite alto de referencia.

**Trombocitopenia.** Es debida al incremento en su consumo. Las plaquetas se encuentran activadas y adheridas a las células endoteliales dañadas; produciéndose, por lo tanto, un incremento del recambio plaquetario. Habitualmente se utiliza como criterio diagnóstico una cifra menor de  $100 \times 10^9/L$  plaquetas.

En el síndrome HELLP se puede utilizar la clasificación de Tennessee y la de Mississippi. El de Tennessee incluye: ASAT  $>70$  UI/L, LDH  $>600$  UI/L y plaquetas  $<100 \times 10^9/L$  y el de Mississippi: ASAT  $>40$  UI/L y LDH  $>600$  UI/L y; Clase I: plaquetas  $<50 \times 10^9/L$ ; Clase II: plaquetas  $50-100 \times 10^9/L$  y clase III: plaquetas  $100-150 \times 10^9/L$ .

Habitualmente se clasifica en HELLP completo cuando están presentes los tres parámetros y HELLP incompleto cuando aparecen únicamente uno o dos elementos de la tríada. El síndrome HELLP puede ser difícil de distinguir de otras causas de anemia hemolítica microangiopática como el síndrome urémico hemolítico, púrpura trombótica trombocitopénica, CID e hígado graso agudo del embarazo (**TABLA 52**).

**TABLA 52.** Diagnóstico diferencial de la anemia hemolítica microangiopática.

| Características           | HELLP | SUH | PTT | CID | HEG |
|---------------------------|-------|-----|-----|-----|-----|
| Alteraciones hepáticas    | +     | -   | -   | -   | ++  |
| Alteraciones neurológicas | +/-   | -   | +   | +/- | +   |
| Insuficiencia renal aguda | +/-   | ++  | +   | +/- | +/- |
| Trombocitopenia           | +     | +   | +   | +   | +/- |
| Hemólisis                 | +     | +   | +   | +   | -   |
| Coagulopatías             | -     | -   | -   | +   | +   |

HELLP: Síndrome HELLP. SUH: Síndrome urémico hemolítico. PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica. CID: Coagulación intravascular diseminada. HEG: hiperemesis gravídica.

Además del diagnóstico diferencial con las enfermedades expuestas, recientemente se ha descrito en gestantes afectas de COVID-19 un cuadro clínico, *preeclampsia like*, caracterizado por hipertensión arterial, proteinuria, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas. Esta situación se ha observado en pacientes embarazadas con neumonía grave por SARS-CoV-2. La superposición de signos y síntomas de ambas enfermedades podría dificultar el diagnóstico diferencial entre ambas patologías en las gestantes. La presencia de clínica respiratoria típica de

COVID-19, una PCR positiva para el virus y una radiografía de tórax compatible con neumonía por COVID-19 pueden ayudar al diagnóstico diferencial. También se ha estudiado el cociente de marcadores angiogénicos para la preeclampsia (sFlt1/PIGF, el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (IPAut) y la LDH) como elementos de diferenciación entre ambos cuadros clínicos. En la COVID-19, a diferencia de la preeclampsia, al no producirse alteración en la placentación, los valores de sFlt-1/PIGF y el IPAut deberían ser normales. Por su parte, la LDH en gestantes con cuadro clínico *preeclampsia-like* suele encontrarse en valores menores a 600 UI/L.

## TRATAMIENTO

La mujer embarazada con HELLP debe ser hospitalizada de inmediato en un centro de referencia para estabilizar el parto. Dado que el tratamiento del síndrome HELLP representa el final del embarazo, se establecen tres opciones de manejo:

- **Finalización inmediata de la gestación.** Es la procedimiento de elección en gestantes > de 34 semanas.
- **Finalización de la gestación en las 48 horas siguientes al diagnóstico.** Tras la estabilización del cuadro y uso de corticoesteroides para maduración pulmonar fetal: es la opción elegida para el manejo de gestaciones por debajo de las 34 semanas.
- **Manejo expectante > de 48-72 horas.** Es una opción en edades gestacionales tempranas, para disminuir la morbilidad neonatal.

Inicialmente se maneja la paciente con fluidoterapia, control de la hipertensión arterial y sulfato de magnesio para la prevención de las complicaciones neurológicas. Utilizar dosis altas de betametasona para el parto pretérmino (por debajo de las 34 semanas), para acelerar la madurez pulmonar fetal y prevenir las complicaciones neonatales; además, con el objetivo de mejorar la morbilidad materna, dado que podrían disminuir el edema, inhibir la activación y disfunción del endotelio, prevenir la anemia hemolítica microangiopática e inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias; sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados no han podido demostrar un beneficio clínico del corticoesteroide.

## COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

La colestasis intrahepática del embarazo es una forma reversible de colestasis que ocurre generalmente en el segundo y tercer trimestre del embarazo y se resuelve hasta 48 horas posterior al parto; generalmente es de curso benigno, familiar (genético) y recurrente; en los siguientes embarazos repite 45% a 70% y los síntomas se resuelven en una a dos semanas tras el parto. Es el primer trastorno específico hepático en el embarazo seguido de las hepatitis víricas y su incidencia es de 0,2% a 2%; aunque varía ampliamente según el origen étnico y la ubicación geográfica.

Los factores de riesgo de colestasis intrahepática del embarazo incluyen antecedentes de colestasis secundaria al uso de anticonceptivos orales y embarazo previo complicado por colestasis intrahepática. Los niveles elevados de ácidos biliares están asociados con resultados desfavorables materno-fetales como trabajo de parto prematuro (19% a 60%), sufrimiento fetal agudo (22% a 33%) y muerte perinatal (1%-2%). El sufrimiento fetal se correlaciona con

el aumento en las de los ácidos biliares séricos; es más frecuente cuando estos superan los 40  $\mu\text{mol/L}$  (VR= 10-20  $\mu\text{mol/L}$ ) y niveles superiores a 100  $\mu\text{mol/L}$  se asocian con muerte fetal; por esta razón se recomienda interrupción del embarazo a las 37 semanas, ya que la muerte intrauterina es más común en las últimas semanas de embarazo.

Se considera que los estrógenos y la progesterona juegan un papel en la colestasis intrahepática; su patogénesis está relacionada con un transporte biliar anormal a través de la membrana canalicular. La proteína de resistencia a múltiples medicamentos (MDR3) es el principal transportador de fosfolípidos en el hígado. La mutación del gen MDR3 (localizado en el cromosoma 7q21.1) lleva a una pérdida de su función, lo que aumenta los ácidos biliares séricos y se ha identificado en el 15% de las causas de colestasis intrahepática del embarazo. Un transporte anormal placentario de ácidos biliares de la circulación fetal a la materna aumenta los ácidos biliares maternos; además, un sistema de transporte fetal inmaduro puede contribuir a un incremento en los niveles de ácidos biliares en el feto.

El síntoma más común de esta enfermedad es el prurito acentuado que aparece típicamente en palmas y plantas, y generalmente es más intenso en la noche, por lo que produce una molestia real en las pacientes. Puede ocurrir ictericia; sin embargo, es menos común que el prurito y suele afectar menos del 25% de las pacientes. El prurito puede preceder a la ictericia hasta por 4 semanas y coincide con ella en más del 90% de los casos; pero puede presentarse como único síntoma de disfunción hepática hasta en un 50%. Otros síntomas son coluria, acolia, anorexia, fatiga, dolor epigástrico (hepatomegalia dolorosa) y esteatorrea debido a malabsorción de grasas.

Los exámenes de laboratorios revelan un patrón obstructivo o de colestasis: elevación moderada de la fosfatasa alcalina y las aminotransferasas con predominio de la alanina aminotransferasa (2 a 10 veces su valor normal), elevación de los ácidos biliares, 5-nucleotidasa y el colesterol. El aumento de la bilirrubina es poco común, pero, cuando se presenta, aumentan 2 a 4 semanas luego de la aparición del prurito y no excede los 5,8 mg/dL con predominio de la directa; su aumento se puede dar antes o después de la elevación de los ácidos biliares. La malabsorción de vitamina K aumenta el riesgo de hemorragia posparto. La biopsia hepática no es necesaria pero, cuando está indicada demuestra cambios principalmente en la zona 3; dados por colestasis centrolobulillar sin inflamación, vacuolización, dilatación del retículo endoplásmico y, tapones biliares en los hepatocitos y canalículos.

El diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo es por descarte; por lo que se deben buscar otras causas de colestasis. Los ácidos biliares séricos es el examen más sensible y específico para el diagnóstico y la monitorización de esta enfermedad.

Para el prurito, se ha usado con éxito la difenhidramina. El ácido ursodeoxicólico inhibe la absorción intestinal de ácidos biliares e incrementa su secreción, por lo que normaliza el nivel en sangre, mejora las pruebas hepáticas, alivia el prurito y aumenta la sobrevivencia del feto; además, es anti-apoptótico y aumenta la excreción de pruritógenos, como el sulfato de progesterona. Este fármaco es bien tolerado por la madre y no tiene efectos adversos en el feto; la dosis es de 10-15 mg/kg/día. Los corticoesteroides vía oral también se usan para mejorar los síntomas. Se deben medir los niveles de ácidos biliares y enzimas hepáticas 6 a 8 semanas luego del parto; si después de este tiempo las enzimas no mejoran se deben buscar otras causas de colestasis.



## HÍGADO GRASO AGUDO DEL EMBARAZO

El hígado graso agudo del embarazo es una rara y grave complicación que afecta 1:7.000 a 16.000 embarazos y no implica riesgo de recurrencia en los siguientes embarazos. Ocurre en el tercer trimestre (frecuentemente entre las 30-38 semanas de gestación) y se asocia en un 50% a la preeclampsia, aunque la hipertensión en estos pacientes no suele ser relevante. Afecta fundamentalmente a primíparas jóvenes con una alta mortalidad materno-fetal, pero el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado ha reducido la mortalidad materna a un 18% y la neonatal de 7% a 58%. Generalmente la hepatopatía es reversible en el posparto.

Es de causa desconocida, sin embargo, se incriminan algunas toxinas, como ocurre con el uso de las tetraciclinas y valproato, que pueden producir una lesión hepática parecida; igualmente, ha sido propuesta las deficiencias nutricionales de proteínas, carnitina y aminoácidos en el embarazo. Recientemente se han implicado defectos genéticos metabólicos en la oxidación de ácidos grasos en el feto (portador homocigoto) y deficiencia de *3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa* de cadena larga como causa de la enfermedad (madre heterocigota).

Clínicamente se caracteriza por la aparición súbita de náuseas, vómitos, anorexia y dolor en el cuadrante superior derecho. La ictericia ocurre en más del 70% de las pacientes. Otras manifestaciones son insuficiencia hepática aguda (ascitis, encefalopatía, ictericia y coagulopatía), hipoglucemia, insuficiencia renal aguda, convulsiones y coma. Se complica frecuentemente con hipertensión arterial, pancreatitis aguda, anemia hemolítica microangiopática, CID, parto prematuro, infecciones puerperales y hemorragia posparto.

Los exámenes de laboratorio revelan elevación de las aminotransferasas (300 a 500 UI/L) y de la fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia a expensas de la directa (<10 mg%), retención azoada, hipeuricemia, hiperamoniemia, hipoglucemia marcada, hipofibrinogenemia, PT y PTT prolongados; además trombocitopenia y leucocitosis de 20 a 30 x 10<sup>9</sup>/L. Macroscópicamente, el hígado es pequeño y amarillo e histológicamente infiltración grasa microvascular, que afecta típicamente, la zona pericentral y respeta la zona periportal. En un estadio precoz de la enfermedad, los hepatocitos son balonados, mitocondrias gigantes en ausencia de grandes contenidos de grasa. No hay una adecuada correlación entre el grado de las alteraciones encontradas en los exámenes de laboratorio y la gravedad del compromiso histológico. Usualmente el diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio. Se han propuesto los criterios de Swansea para el diagnóstico; que incluyen síntomas, hallazgos de laboratorio e imágenes. La presencia de al menos 6 de 15 criterios sugiere el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo. Estos criterios demostraron una sensibilidad del 100% (IC 95% 77%-100%), una especificidad del 57% (IC 95% 20%-88%), con un valor predictivo positivo del 85% y negativo del 100% para la presencia de esteatosis microvesicular difusa o perivenular (**TABLA 53**).

El tratamiento de esta afección hepática es básicamente de soporte, con una adecuada estabilización materna, evitar el uso de hepatotóxicos, y en caso de infecciones, iniciar antibióticoterapia. El tratamiento definitivo consiste en interrumpir el embarazo por cesárea, independientemente de la gravedad y edad gestacional, manejo de la hipoglucemia y evitar las coagulopatías. El principal diagnóstico diferencial es el síndrome HELLP; particularmente por la gran superposición entre el hígado graso agudo del embarazo y el síndrome HELLP.

Por lo tanto, distinguir entre estos dos trastornos suele ser muy difícil, lo que puede retrasar el diagnóstico. El reconocimiento temprano de la enfermedad y la interrupción del embarazo, independientemente de la edad gestacional son las claves para un manejo exitoso, seguido de la atención materna, que es principalmente de apoyo. La recuperación de las pacientes puede durar varias semanas.

**TABLA 53.** Hígado graso agudo del embarazo (Criterios de Swansea).

---

**Síntomas:** vómitos, dolor abdominal, polidipsia/poliuria, encefalopatía

---

**Laboratorio**

Bilirrubina elevada (>0,82 mg/dL) Hipoglucemia (<72 mg/dL)

Ácido úrico elevado (>5,7 mg/dL) Leucocitosis (>11 x 10<sup>9</sup>/L)

ASAT y ALAT elevadas (>42 UI/L) Amonio elevado (>66 μmol/L)

Daño renal (creatinina >1,7 mg/dL) Coagulopatía (TP >14 o PTT >34s)

---

**Estudios por imágenes.** Ascitis o hígado graso con el ultrasonido

---

**Histología.** Biopsia hepática: esteatosis microvesicular

---

## CIRROSIS HEPÁTICA

La cirrosis hepática es infrecuente en el embarazo; estas pacientes tienen menos posibilidad de concebir, ya que presentan disfunción hipotálamo-hipofisaria, que genera amenorrea y anovulación; de lograrse, la descompensación hepática se agrava durante el embarazo. En la gestación, las presiones portales aumentan debido a la expansión del volumen plasmático y la compresión de la vena cava inferior, particularmente en el segundo y tercer trimestre. El aumento en las presiones portales con el embarazo y los cambios hemodinámicos subsecuentes (vasodilatación periférica, aumento de la volemia, del volumen minuto cardíaco y de la presión intraabdominal) pueden aumentar las complicaciones de la hipertensión portal, que incluyen ascitis y várices. En estas pacientes, la hemorragia por ruptura de várices esofágicas, es más frecuente durante el segundo y tercer trimestre.

Otras condiciones obstétricas incluyen bajo peso al nacer, desprendimiento prematuro de la placenta, parto prematuro y cesárea. Se sugiere la interrupción del embarazo, si durante el primer trimestre se presenta insuficiencia hepática. Se recomienda la endoscopia para la detección de várices y debe realizarse durante el segundo trimestre, cuando ya ha ocurrido la organogénesis. Entre las opciones terapéuticas está la ligadura de várices con banda; lamentablemente se ha reportado asociaciones de bloqueadores β con retraso del crecimiento intrauterino y bradicardia neonatal. La terapia con bloqueadores β no selectivos se puede utilizar como profilaxis del sangrado de várices en el embarazo; el nadolol tiene baja unión a proteínas, baja tasa de excreción pero es menos favorable que el propranolol, que se considera compatible con el embarazo. La encefalopatía se maneja en el embarazo de manera similar a la no embarazada.

## HEPATITIS VÍRICA

La hepatitis vírica aguda es la causa más frecuente de ictericia en las mujeres embarazadas en cualquier trimestre y se observa en el 0,2% de los embarazos. En la mayoría de los casos, el curso clínico es benigno y no deja secuelas teratogénicas, pero a veces la colestasis marcada puede prolongarse hasta el puerperio y existe el riesgo de transmisión de madre a hijo (transmisión vertical). La hepatitis vírica es causada por múltiples virus *hepatotropos* como: A, B, C, D, E y G (HVG). Otras, más raras, pueden ser causada por *virus no hepatotropos* como citomegalovirus, herpes virus, Epstein-Barr y virus de la influenza, que no se dirigen al hígado, pero lo afectan como parte de una enfermedad vírica aguda generalizada.

Los viriones que invaden los hepatocitos son atacados por el sistema inmunitario del huésped que conduce a una respuesta inflamatoria aguda (hepatitis aguda). Las manifestaciones clínicas de todas las formas de hepatitis son similares. Se caracterizan por fiebre, malestar general, anorexia, fatiga, dolor abdominal (frecuentemente en el cuadrante superior derecho), náuseas, vómitos, ictericia, prurito y coluria. Otras características incluyen, aumento de los niveles de bilirrubina directa y heces hipocólicas. En casos graves la encefalopatía y coagulopatía pueden resultar de la alteración grave de las funciones del hígado. Al examen físico los pacientes generalmente no muestran ningún hallazgo anormal; sin embargo, puede haber sensibilidad del hipocondrio derecho y hepatomegalia en el 10% de los pacientes; mientras que, la esplenomegalia y las linfadenopatías ocurren solo en el 5%. La necrosis hepática aumenta las aminotransferasas y la bilirrubina directa durante la fase aguda o en infecciones crónicas reactivadas. La ALAT suele ser más alta que la ASAT; inclusive puede alcanzar valores de 1.000 UI/L; aunque el valor de los niveles absolutos no se correlacionan con la gravedad clínica.

A medida que avanza la enfermedad, las funciones sintéticas del hígado pueden verse afectadas. La elevación del tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) ocurren debido a la disminución de la función sintética de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (FII, FVII, FIX y FX y proteínas antitrombóticas C y S). La albúmina, que también es una prueba de la función hepática, aunque menos específica, puede tardar más en disminuir debido a su vida media larga.

**HEPATITIS POR VIRUS A (VHA).** Es producida por un virus RNA que se desactiva con la luz ultravioleta y el calor. La transmisión de este virus es principalmente por vía fecal-oral, contacto directo con personas y a través del sexo oral. La infección por el virus suele ser autolimitada y no conduce a enfermedad crónica y la inmunidad de por vida se adquiere con la producción de inmunoglobulina G (IgG) contra el VHA después de la recuperación; la transmisión perinatal de HAV es muy rara y el período medio de incubación es de 2-6 semanas. Los síntomas de la infección aguda por VHA generalmente no duran más de dos meses. Se han informado presentaciones atípicas de infecciones por VHA como hepatitis recidivante y bifásica que cursan con elevación sérica de las aminotransferasas por 4 a 7 semanas y colestasis prolongada hasta por 6 meses, asociada a lesión renal aguda. La detección de VHA en sangre y heces es posible 10-12 días después de la infección inicial. Sin embargo, el diagnóstico se hace con la detección en el suero de inmunoglobulina M (IgM) para el VHA (anti-VHA). El embarazo no tiene un impacto negativo conocido en el curso de la infección; sin embargo, la infección durante el

embarazo puede estar asociada con mayor riesgo de complicaciones maternas y parto prematuro; en algunos casos asociado con disfunción hepática marcada, particularmente en el tercer trimestre. El trabajo de parto prematuro ocurre en más del 60% de las pacientes con 34 semanas de gestación. Otras posibles complicaciones en el embarazo incluyen la ruptura prematura de membranas, desprendimiento de placenta y hemorragia preparto. Aunque no existe estado de portador del virus y que la transmisión perinatal no ocurre debido al paso simultáneo al feto de anticuerpos IgM (anti-VHA), puede ocurrir la transmisión vertical de VHA, a pesar de ser muy rara y generar: polihidramnios, ascitis fetal y meconio.

El manejo de VHA en el embarazo se basa en medidas de soporte, e incluye hidratación adecuada, nutrición y uso apropiado de antieméticos y antipiréticos. La resolución generalmente ocurre en dos meses, pero, rara vez puede progresar a hepatitis fulminante con insuficiencia hepática y encefalopatía, donde puede estar indicado un trasplante hepático. No existe una terapia antiviral establecida disponible para el VHA, aunque sofosbuvir podría tener efectos anti-VHA. La profilaxis pasiva con inmunoglobulina se recomienda y está disponible para mujeres que se exponen al VHA durante el embarazo.

Existe una potente vacuna prenatal contra el VHA y es segura. Se puede dar a mujeres embarazadas en dos dosis, con seis meses de diferencia para pacientes de alto riesgo sobre todo en poblaciones con alta endemicidad de VHA y en los viajeros a estas regiones. La lactancia materna de mujeres con VHA es relativamente segura. Aunque el ARN del VHA, las IgG e IgM anti-VHA son detectables en la leche materna, la lactancia materna no está asociada con la infección neonatal.

**HEPATITIS POR VIRUS B (VHB).** Es causada por un virus de la familia *hepadnavirus* que contiene una estructura genómica de ADN circular. La infección es usualmente transmitida por la inoculación de sangre, productos sanguíneos contaminados, o por contacto sexual. Es la forma más común de hepatitis crónica en el mundo y los portadores pueden transmitir la enfermedad durante muchos años, inclusive antes de hacerse sintomáticos. Aproximadamente el 5% a 10% de las personas infectadas con VHB se hacen portadores crónicos del virus. Las manifestaciones clínicas son insidiosas y la hepatitis fulminante ocurre en el 1% de estos pacientes.

Las pruebas específicas evalúan antígenos y anticuerpos específicos del VHB; existen tres grupos clínicamente útiles:

1. **Antígeno de superficie (AgHBs) y sus anticuerpos (anti-HBs).** El AgHBs aparece en el suero varias semanas antes presentarse los síntomas y persisten durante meses, particularmente en las infecciones crónicas e indica que el paciente es potencialmente infeccioso. Por otro lado, los anti-HBs aparecen durante la recuperación de la fase aguda y evidencia la resolución de la enfermedad. Se mantiene positivo de por vida en un 80% de los pacientes.
2. **Antígeno core (AgHBc) y sus anticuerpos (anti-HBc).** El AgHBc no es encuentra en el torrente sanguíneo, mientras que el anti-HBc es el primer anticuerpo en aparecer y diagnostica de forma fiable una infección aguda. La IgM aparece temprano en el proceso de la enfermedad y desaparece en 6 meses, mientras que, la IgG aparece en la convalecencia y permanece de por vida.

3. **Antígeno “e” o precore (AgHBe) y sus anticuerpos (anti-HBe).** El AgHBe es indicativo de infectividad y gravedad de la enfermedad. La evolución a la cronicidad es probable si el AgHBe sigue siendo positivo durante 2 a 3 meses después de la fase aguda. La presencia de este antígeno se correlaciona con niveles elevados de ADN del VHB. **La prueba de partículas virales enteras o viriones y ADN VHB, se ha convertido en el mejor monitor de infectividad y una guía terapéutica.** Las cargas virales inferiores a 200.000 UI/mL son asociadas con menores posibilidades de transmisión de madre a hijo. Otros antígenos presentes durante la fase aguda incluyen viriones, ADN de VHB, ADN polimerasa de VHB y AgHBe.

Las embarazadas con AgHBe positivo en el tercer trimestre, frecuentemente transmiten su infección al feto en un 80% a 90% en ausencia de inmunoprofilaxis; mientras que los AgHBe negativos raramente infectan al feto. Por tanto, la determinación del AgHBe es un factor pronóstico de la transmisión de la enfermedad al neonato. La transmisión al feto del VHB, por lo general no ocurre durante el primer o segundo trimestre de gestación, sino en el momento del parto, ya sea a través de la placenta o al ingerir secreciones y sangre de la madre infectada. La inmunoprofilaxis en el neonato con inmunoglobulina hiperinmune contra VHB más la vacuna contra VHB: 0,5 mL IM al nacer (primeras 12 horas), al mes y a los seis meses, han logrado disminuir la transmisión vertical al 3%. La cesárea se recomienda, aunque no ha demostrado disminuir significativamente la transmisión vertical.

Actualmente no existe una cura definitiva para el VHB, por lo que el pilar del tratamiento sigue siendo la supresión viral y la inmunización. La transmisión ocurre hasta en un 25% de los bebés nacidos de madres con niveles de ADN VHB superiores a 200.000 UI/mL; por lo tanto, se recomienda el inicio de los antivirales durante el tercer trimestre del embarazo. La OMS recomienda que las mujeres embarazadas que den positivo para infección el VHB (HBsAg positivo) con un ADN del VHB de 200.000 UI/mL ( $5,3 \log_{10}$  UI/mL) deben recibir profilaxis con tenofovir a partir de la semana 28 de embarazo hasta el nacimiento, para prevenir la transmisión maternoinfantil. Esto se suma a las tres dosis de vacunación contra la hepatitis B para todos los recién nacidos, incluida la dosis oportuna del nacimiento.

**HEPATITIS VIRUS C (VHC).** Más del 80% de los individuos infectados por este virus se hace portador crónico y está asociado a la hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma. La transmisión vertical ocurre en el 7% a 8% de los embarazos infectados y aumenta con la infección concomitante por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El diagnóstico de VHC se basa en resultados positivos anti-VHC y, la presencia de ARN de VHC indica infección activa. El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan el tamizaje para VHC, solo en mujeres con factores de riesgo para infección por este virus. El VHC se ha asociado con un mal pronóstico obstétrico, una mayor incidencia de diabetes gestacional, hipertensión gestacional, tasa de parto prematuro (<37 semanas), bajo peso al nacer y algunas malformaciones congénitas. Todavía no existe una vacuna para el VHC y el tratamiento farmacológico sigue siendo polémico. Antes de la era de los antivirales de acción directa, interferón- $\alpha$  pegilado (PEG-IFN- $\alpha$ ) y ribavirina eran el pilar del tratamiento. La ribavirina es teratogena y se asocia con malformaciones del

cráneo, paladar, ojo, mandíbula, extremidades, esqueleto y tracto gastrointestinal; mientras que, el interferón se asocia con la disminución del crecimiento intrauterino; por lo tanto, ya no se recomienda el tratamiento con estos medicamentos. Fármacos más nuevos como el inhibidor de la proteasa simeprevir y sofosbuvir (inhibidor de la polimerasa del VHC), son regímenes sin interferón introducidos recientemente. Estos medicamentos han sido aprobados por la FDA, pero no se ha estudiado lo suficiente para su uso durante el embarazo. No hay evidencia de que la finalización del embarazo por cesárea disminuya la posibilidad de transmisión del VHC y la lactancia materna no está contraindicada, a menos de que se presenten pezones agrietados o sangrantes, como es la recomendación para VHB.

**HEPATITIS POR VIRUS DELTA (HVD).** Es un virus de ARN incompleto que requiere la coinfección con VHB para su transmisión y replicación. La OMS estima que el 5% de los portadores crónicos del VHB tienen coinfección con el VHD; que es subestimada en el mundo. EL VHD utiliza el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs) como su cubierta, que es esencial para la transmisión viral. Se transmite por vía percutánea o sexual, a través del contacto con sangre contaminada o hemoderivados. La población con mayor riesgo de contraer VHD son los usuarios de drogas intravenosas, promiscuos y personas que reciben sangre no bien estudiada. Hay una pequeña probabilidad (2,27%) de desarrollar hepatitis fulminante con infección por hepatitis D durante el embarazo. La presencia de VHD en pacientes portadores crónicos de VHB tiene peor pronóstico que la monoinfección por VHB y una mayor probabilidad de progresión a cirrosis en cinco años y carcinoma hepatocelular a los diez años. El diagnóstico se basa en la documentación de anticuerpos anti-VHD en el suero, y esto debe ser considerado en cualquier persona que es AgHBs positivo o tiene evidencia de infección reciente por este virus. La presencia de anticuerpos anti-VHD no es evidencia de enfermedad activa. Tanto el ADN del VHD como sus anticuerpos pueden eliminarse del suero con la resolución de la enfermedad. Ninguna terapia antiviral es eficaz contra la infección por VHD agudo o crónico, y el tratamiento es solo de apoyo. La terapia para VHB/VHD en la población no embarazada incluye nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (lamivudina), interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) e interferón- $\alpha$  pegilado (PEG-IFN- $\alpha$ ). PEG-IFN- $\alpha$  conduce a la eliminación de VHDV en solo 25% de los casos y se asocia con restricción del crecimiento intrauterino, por lo tanto, solo debe usarse si los beneficios superan los riesgos. Lamivudina, por sí sola, no es efectiva contra la infección por VHB y VHD, su uso hace que el fármaco sea menos efectiva contra el VHB en la coinfección.

**HEPATITIS POR VIRUS E.** Es causada por un virus de ARN monocatenario cuya transmisión es oral-fecal, sin embargo, se ha descrito la vía zoonótica al ingerir carne contaminada y poco cocinada. La presentación de VHE durante el embarazo puede variar desde enfermedad subclínica leve, enfermedad aguda autolimitada con resolución espontánea en 1 a 4 semanas y, la infección fulminante con insuficiencia hepática (15%) con alta mortalidad (5%). El período de incubación varía de 2 a 10 semanas, y el diagnóstico se basa en la detección de ARN del VHE en muestras de sangre o heces. La transmisión vertical puede ocurrir hasta en un 46% de madres positivas para IgM del VHE. Los neonatos afectados pueden presentarse con ictericia, hepatoesplenomegalia, síndrome de dificultad respiratoria o sepsis. El riesgo de mortinatalidad y muerte neonatal también aumenta cuando la infección por VHE ocurre en el tercer trimestre. No hay un tratamiento antiviral establecido para el VHE durante el embarazo. La combinación



de ribavirina con PEG-IFN- $\alpha$  está limitada por teratogenicidad. Aunque existe una vacuna para HEV desarrollada y autorizada en China, la OMS no recomienda su uso por falta de suficiente información sobre su seguridad, inmunogenicidad y eficacia.

**HEPATITIS POR VIRUS G.** Es una infección de transmisión parenteral, aunque hay algunos reportes que evidencia la transmisión sexual, basada en altas tasas de detección entre prostitutas y promiscuos. Un marcador utilizado para el diagnóstico de VHG es la presencia de ARN del virus, detectado por amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) y no hay estado de portador crónico. La transmisión vertical no se ha observado. Esta hepatitis durante el embarazo no produce malformaciones congénitas, mortinatos, abortos o retardo de crecimiento intrauterino; pero sí partos prematuros, particularmente si la infección ocurre en el tercer trimestre.

## Bibliografía

- Abramowitz A, Miller ES, Wisner KL. Treatment options for hyperemesis gravidarum. *Review Arch Womens Ment Health.* 2017; 20(3): 363-372.
- Arigita M, Martínez G. Síndrome HELLP: Controversias y pronóstico. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020; 37(4): 147-151.
- Berkane N. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79: 941-948.
- Brady Carla W. Liver Disease in Pregnancy: What's New. *Hepatology Communications.* 2020; 4(2): 145-156.
- Castro MA, Fasset MJ, Reynolds TB, et al. Reversible peripartum liver failure: a new perspectiva on the diagnosis, treatment and cause of acute fatty liver of pregnancy based on 28 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 181: 389-395.
- Cifuentes R. Ginecología y obstetricias basadas en las evidencias. Náuseas y vómitos en el embarazo. *Intervenciones Bogotá.* 2002. Distribuna LTDA, 161-166.
- Chilaka V, Konje J. Viral Hepatitis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 256: 287-296.
- DeCherney Alan, Nathan Lauren. Hypertensive states of pregnancy in *Current Obstetric & Gynecologic. Diagnosis & Treatment.* 9th edition. International edition. 2000. p. (338-353) (428-450).
- Fessenmeier M, Coppage K, Lambers D, et al. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(5): 1416-19.
- Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2015; 29(1): 41-50.
- Gleicher N. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. En *enfermedades del hígado.* 3ª edición, Argentina: Latham P. Editorial Panamericana; 2004. p. 1304-1316.
- Ibdah JA, Yang Z, Bennet MJ. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metab.* 2000; 71: 182-187.
- Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 3.* 2001. Oxford: Uptade software.
- Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet.* 2010; 375: 594-605.
- Kumar D, Tandon RK. Use of ursodeoxycholic acid in liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16: 3-9.
- Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009; 28; 15(8): 897-906.
- Matin A, Sass DA. Liver disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011; 40(2): 335-353.
- MacGibbon KW. Hyperemesis Gravidarum: Strategies to Improve Outcomes. *J Infus Nurs.* 2020; 43(2): 78-96.



- Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, Majurec Iv, Brncic-Fischer, et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Review Med Sci Monit.* 2018; 24: 4080-4090.
- Olutayo AM, MoodLey J, Naicker T. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver. *Review. J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 34(1): 117-123.
- Rahman TM, Wendon J. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *Q J Med.* 2002; 95: 343-357.
- Ryder SO, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas and biliary system: Acute hepatitis. *Br Med J.* 2001; 322: 151-157.
- Toro L, Correa E, Calle F, Ocampo A, Vélez S. Enfermedades hepáticas y embarazo. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2019; 34(4): 1-14.
- Verma D, Saab A, Saab S, El-Kabany M. A Systematic Approach to Pregnancy-Specific Liver Disorders. *Gastroenterology Hepatol.* 2021; 17(7): 322-329.
- Viske BE. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2008; 359: 800-807.
- Zapata R, Sandoval L, Palma J, et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Liver Int.* 2005; 25(3): 548-54.

## CAPÍTULO 21

# ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO

SILVANA ABIGAIL SARABIA-BOADA, CÉSAR EDESIO LOUIS-PÉREZ,

### INTRODUCCIÓN

El esófago es un órgano tubular hueco, músculo-membranoso con una longitud promedio de 25 cm. El término esófago proviene de las palabras griegas *oiyo*: yo llevo y *φαεειμ*: comer; es decir, que transporta los alimentos desde la hipofaringe hasta el estómago. Este órgano consta de 3 segmentos: cervical, torácico y abdominal; radiológicamente se divide en: esófago para-traqueal, aórtico, interbronquial, retrocardíaco y epifrénico. Está constituido por una mucosa plegada, una submucosa laxa con abundantes glándulas, y una muscular potente: circular y longitudinal; y está recubierto por una adventicia fina. Su vascularización arterial proviene de la aorta y el drenaje venoso se caracteriza por tener una anastomosis portocava en su tercio inferior. Su gran drenaje linfático explica la *linfofilia* de los carcinomas esofágicos y; su inervación procede tanto del sistema parasimpático (nervio vago) como del simpático. Atraviesa el hiato esofágico del diafragma, que es una auténtica banda muscular contráctil, considerada como un esfínter externo. Desde el punto de vista topográfico, el esófago cervical pertenece al compartimento visceral del cuello; el torácico se relaciona con los cayados de la vena ácigos y, el aórtico con el conducto torácico y la aurícula izquierda. El esófago abdominal se relaciona con el lóbulo izquierdo del hígado y el epiplón menor.

Desde el punto de vista fisiológico, el esófago tiene una motilidad gracias al peristaltismo primario (generado por la deglución), el secundario iniciado por la distensión parietal y las contracciones terciarias las cuales son espontáneas y no propulsivas. El esfínter esofágico superior es una zona de alta presión endoluminal (35-200 mm Hg) relacionada con la actividad tónica de las fibras estriadas del músculo constrictor inferior de la faringe y del músculo cricofaríngeo; este se relaja con la deglución, el vómito y eructo. El esfínter inferior está constituido por fibras musculares lisas e igualmente es una zona de alta presión endoluminal (15-30 mm Hg), superior a la presión intragástrica y se opone al reflujo gastroesofágico, en asociación con el esfínter externo que es de origen diafragmático; se relaja durante la deglución y con la distensión gástrica que generan los alimentos y el aire.

Las enfermedades que afectan el esófago pueden ser secundarias a trastornos anatómicos, funcionales (motoras) y mixtas; estas aumentan el riesgo de broncoaspiración, sangrados y

secundariamente: deshidratación y desnutrición. Los principales síntomas de las enfermedades del esófago son los siguientes:

**Pirosis.** Se debe al reflujo del ácido gástrico al esófago y se manifiesta como una sensación de quemadura o ardor retroesternal; se inicia en el estómago, el paciente lo refiere en el epigastrio y se puede irradiar al cuello y la garganta. Se relaciona con alteraciones neuromotoras del tercio inferior del esófago, espasmo reflejo del cardias y la actividad antiperistáltica del órgano. La causa más frecuente de pirosis es la insuficiencia cardio-hiatal, que generalmente se expresa por el reflujo gastroesofágico; el cual se relaciona y facilita con los cambios posturales (decúbito dorsal e inclinación del cuerpo hacia adelante y abajo). Otras condiciones que conllevan al aumento de la presión intraabdominal y que desencadenan el reflujo, son la maniobra de Valsalva, el embarazo, la ascitis y la obesidad.

**Disfagia.** Se define como la sensación subjetiva de dificultad para el paso de los alimentos desde la cavidad bucal hacia el estómago, con la percepción de que la comida se atasca. Puede deberse a alteraciones anatómicas o funcionales de la orofaringe o el esófago. La disfagia debe diferenciarse de la odinofagia y del globo. La odinofagia es la deglución dolorosa, de origen faríngeo (inflamación o infección); mientras que el globo se refiere a la sensación no dolorosa de bulto, “bolo de comida retenido”, o cuerpo extraño en la garganta, en esta no hay compromiso con la deglución de las comidas, es intermitente, no se desencadena al deglutir y más bien se alivia con la ingesta de alimentos. El globo faríngeo ocurre en el reflujo gastroesofágico; sin embargo, está fuertemente relacionado con la ansiedad “globo histérico”. La disfagia representa el síntoma más común de las enfermedades esofágicas; sin embargo, se presenta en enfermedades orofaríngeas, respiratorias, neurológicas, enfermedades del tejido conectivo (esclerosis sistémica) y con el uso de quimioterápicos y neurolépticos.

El proceso de la deglución, se lleva a cabo en cuatro fases: preparación oral, transferencia oral (voluntaria), transferencia faríngea y transferencia esofágica (fases involuntarias).

Si la disfagia se produce por una estrechez del conducto se habla de disfagia mecánica, y cuando existe una alteración del mecanismo de contracción o inhibición deglutoria de los esfínteres se habla de una disfagia motora. Entre las causas más frecuentes de la disfagia mecánica se encuentran el carcinoma, las estenosis de origen péptico o los anillos esofágicos. En la disfagia motora puede haber alteraciones de la musculatura lisa o estriada. La alteración de cualquiera de las fases de la deglución, por alguna de estas causas, genera de manera secundaria la disfagia, la cual para su estudio se divide en dos categorías: disfagia orofaríngea y la disfagia esofágica, en la que se afecta la última fase.

**Disfagia orofaríngea.** En esta hay imposibilidad para propulsar el bolo alimentario desde la faringe hasta el cuerpo esofágico a través del esfínter esofágico superior. Se estima una prevalencia en personas mayores de 50 años de 16% a 22%. Su gravedad puede llegar a la deshidratación, desnutrición, broncoaspiración, neumonía, *shock* e incluso muerte. Representa una manifestación de las enfermedades neuromusculares que afectan, tanto la hipofaringe como el esófago. Sus principales causas son la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

**Disfagia esofágica.** La mayor parte de las veces es secundaria a lesiones estructurales del esófago, que no permiten el paso del bolo alimentario y se asocian con dolor retroesternal que frecuentemente se confunde con el dolor de la insuficiencia coronaria. En EE. UU. un 30% de los pacientes sometidos a una arteriografía coronaria por dolor torácico son normales y un 50% de ellos se debe a patología esofágica, como la acalasia, esofagitis por reflujo, hernia hiatal, espasmo esofágico difuso, esófago en cascanueces, hipomotilidad esofágica, hipertensión del esfínter esofágico inferior, regurgitación, esofagitis de la esclerosis sistémica y el megaesófago de la enfermedad de Chagas.

La evaluación de estos pacientes debe ser realizada a través de estudios radiológicos con medio de contraste, endoscopia digestiva superior, manometría esofágica, registro ambulatorio del pH esofágico (pH-metría) y la prueba con el edrofonio. Se hará una descripción de las patologías esofágicas más frecuentes: alteraciones orgánicas benignas del esófago, cáncer esofágico y trastornos funcionales del órgano.

## **ALTERACIONES ORGÁNICAS DEL ESÓFAGO (BENIGNAS Y MALIGNAS)**

Las alteraciones orgánicas benignas del esófago son los divertículos, las membranas y anillos esofágicos, hernia hiatal, esofagitis y el esófago de Barrett; y las malignas, el cáncer del esófago.

### **Divertículos esofágicos**

La palabra divertículo deriva del latín *diverticulum*: saco o bolsa, que se origina de un órgano hueco. La enfermedad diverticular del esófago es más común en individuos caucásicos, predomina en personas mayores de 50 años; el género masculino es el más afectado, relación 3,4:1 y su pico máximo de incidencia es a los 70 años. Estos divertículos son evaginaciones saculares del esófago, las cuales protruyen a través de una zona muscular debilitada; generalmente por aumento de la presión intraluminal o por tracción de la pared causada por procesos inflamatorios, como linfadenitis adyacentes. Se asocia a una alteración en la coordinación neuromuscular en un sitio anatómico debilitado, que favorece una evaginación que protruye por fuera de la pared esofágica, y la consiguiente formación de un divertículo. A continuación se describen los diferentes tipos de divertículos esofágicos:

1. Divertículo faringoesofágico o de Zenker. Incluye tres subgrupos según la zona muscular debilitada; el más frecuente es el de Killian.
2. Divertículo de esófago medio o torácico. Localizado dentro de los 5 cm por debajo de la carina traqueal.
3. Divertículo epifrénico. Localizado en los últimos 10 cm del esófago distal.

Los síntomas de los divertículos esofágicos son disfagia para sólidos y líquidos, regurgitación de alimentos no digeridos hacia la boca y nasofaringe, halitosis marcada debida a retención alimentaria, tos crónica, disfonía (voz ronca) y pérdida de peso. El esofagograma revela una lesión bien delimitada por el bario, que puede alcanzar hasta 4 cm, con una sensibilidad y especificidad de 95%. La TC con medio de contraste oral es útil para diferenciarlos de otros tumores del cuello. La endoscopia digestiva superior se hace después del esofagograma, que sirve para

dirigir acertadamente el endoscopio y evitar perforaciones; además, evaluar el tratamiento que va a depender del tamaño.

El tratamiento consiste en medidas de sostén: dieta blanda de protección gastroduodenal, IBP como el omeprazol a la dosis convencional (ver adelante) y; antibióticos de amplio espectro, como las cefalosporinas de 3ª generación, en caso de infección agregada por la retención de alimentos.

El tratamiento de elección es quirúrgico; particularmente en pacientes jóvenes sin comorbilidades; este tiene un índice de recurrencia y complicaciones menor de 7%. La miotomía del músculo cricofaríngeo es el estándar de oro para evitar recidivas y mejorar la calidad de vida. En lesiones sintomáticas, menores de 2 cm se hace solo la miotomía del cricofaríngeo; en lesiones de 2 a 4 cm diverticulopexia y miotomía simultánea y, en mayores de 4 cm, diverticulotomía con miotomía; todos estos procedimientos tienen una eficacia de 93%. La miotomía del cricofaríngeo debe extenderse 3 cm hacia la hipofaringe y 3-4 cm hacia abajo en el esófago cervical; con ello la posibilidad de recidivas es prácticamente nula.

## Membranas y anillos y esofágicos

Las membranas y anillos esofágicos son hendiduras de la pared del esófago; pueden ser únicos o múltiples y disminuir parcial o totalmente la luz esofágica; suelen ser asintomáticas, pero la disfagia se hace sintomática, solo cuando el diámetro luminal en la región esofágica comprometida es menor de 12 mm. Inicialmente son de evolución lenta, intermitente y después de años, los pacientes presentan disfagia a los alimentos sólidos y posteriormente dificultad para tragar los líquidos.

**Membranas esofágicas.** Estas generalmente se encuentran en el esófago proximal y tienen una cubierta de epitelio escamoso. Se asocian clásicamente al *síndrome de Plummer-Vinson*, que incluye la tríada de anemia por deficiencia de hierro (coiloniquia, glositis y queilosis), disfagia poscricoidea y membranas esofágicas superiores; además, se asocian a otras enfermedades como el divertículo de Zenker, la epidermólisis bullosa, el pénfigo vulgar y el penfigoide ampollar. La inflamación crónica irrita la pared esofágica y el hecho de presentarse en la población pediátrica, sugiere que tienen un origen congénito.

**Anillos esofágicos.** Se ubican en el esófago distal, cerca de la unión gastroesofágica; casi siempre se asocian con una hernia hiatal y la esofagitis eosinofílica; pueden estar cubiertos con epitelio escamoso, columnar o ambos, según su ubicación en la unión escamocolumnar.

La endoscopia digestiva superior, revela las membranas esofágicas que aparecen delgadas y no abarcan toda la circunferencia del esófago y, los anillos esofágicos también aparecen como membranas delgadas, pero abarcan toda la circunferencia del esófago.

El tratamiento inicial de las membranas y anillos esofágicos sintomáticos es la dilatación esofágica endoscópica; generalmente es segura, eficaz y con bajo riesgo de complicaciones. El objetivo del tratamiento es el alivio de la disfagia y prevenir la recurrencia; es común que las membranas esofágicas se rompan durante la endoscopia. Los anillos esofágicos requieren biopsia antes de la dilatación para descartar una esofagitis eosinofílica. Después de la dilatación

los pacientes a menudo requieren terapia con un IBP; estos disminuye el riesgo de la alta recurrencia después de la dilatación de estos anillos. Los anillos esofágicos sintomáticos recurrentes se pueden tratar con dilatación esofágica repetida seguida de supresión de ácido a largo plazo con un IBP. Existen terapias alternativas para los anillos esofágicos refractarios que fallan en múltiples dilataciones; como la terapia de incisión usando electrocauterio y división con láser.

## Hernia hiatal

La hernia hiatal es la protrusión de un segmento mayor o menor del estómago a través del orificio hiatal hacia el tórax, acompañado de un saco herniario de origen peritoneal. Es una patología frecuente cuya aparición aumenta con la edad, siendo su frecuencia de 50%-60% en personas mayores de 50 años. Se observa hasta en un 50% de los pacientes sometidos a estudios radiológicos y/o endoscópicos (hallazgo fortuito).

Las hernias hiatales pueden ser congénitas o adquiridas; las adquiridas según su origen pueden ser traumáticas o no traumáticas; estas últimas son las más comunes. Las hernias hiatales adquiridas de origen no traumático se dividen en cuatro subtipos: por **deslizamiento (tipo I)** observadas en 95% de los casos y corresponde al desplazamiento axial de un segmento gástrico; **paraesofágicas (tipo II)** la unión esofagogástrica permanece en el abdomen y el fondo gástrico se desplaza hacia el tórax; **mixtas (tipo III)**, con características coexistentes de hernias por deslizamiento y paraesofágicas y **tipo IV** o gigante asociada con esófago corto, en la que además se hernian otras estructuras como el colon, epiplón, bazo o intestino delgado.

**Hernia hiatal por deslizamiento.** Ocurre cuando la unión esofagogástrica, y parte del estómago, migran al mediastino a través del hiato esofágico (diafragmático). Este tipo de hernia interfiere con los mecanismos fisiológicos antirreflujo. El esfínter esofágico inferior se desplaza de un área con presión positiva de la cavidad abdominal a otra de baja presión en el tórax; lo que interfiere con su actividad normal; además la relajación del diafragma crural reduce la barrera antirreflujo y se pierde el ángulo de His; lo que provoca un mayor riesgo de regurgitación del contenido gástrico. Estos cambios, no solo predisponen al reflujo del contenido gástrico al esófago, sino también prolongan el tiempo de contacto del ácido con el epitelio esofágico, que causa esofagitis crónica y metaplasia de este epitelio.

**Hernia paraesofágica.** El diámetro del hiato diafragmático se ensancha, lo que facilita reubicar el *fundus* gástrico en el tórax; la unión esofagogástrica permanece debajo del diafragma y con el tiempo, parte del estómago y otros órganos abdominales se desplazan al tórax. En este tipo de hernia, el ángulo de His permanece sin cambios, por lo que no hay reflujo gastroesofágico.

Muchos factores influyen en el desarrollo de la hernia hiatal. Debido a la creciente prevalencia en personas mayores, se cree que la debilidad muscular y la pérdida de flexibilidad con la edad predisponen al desarrollo de la hernia del hiato. Junto con la disminución de la elasticidad, el cardias no puede volver a su posición natural por debajo del diafragma. La pérdida de musculatura y la tensión en los pilares del diafragma también influye en su desarrollo. Otros factores que predisponen al desarrollo de hernias, es el aumento de la presión intraabdominal en la obesidad, el embarazo, la ascitis, estreñimiento crónico y el esfuerzo durante la defecación. La esofagitis crónica puede causar fibrosis de los músculos longitudinales y acortamiento del

esófago, que de hecho contribuyen a la hernia hiatal, y el riesgo de hernia encarcelada es del 5%; condición que requiere intervención quirúrgica urgente.

Muchos pacientes son asintomáticos o solo presentan molestias no patognomónicas como pirosis, dolor retroesternal, náuseas, eructos, regurgitación, acidez, saciedad precoz, disfonía, tos crónica, disnea y anemia por déficit de hierro. La regurgitación nocturna puede generar disfagia o neumonía recurrente por aspiración. La enfermedad puede complicarse con: esofagitis por reflujo, estenosis esofágica, úlceras, desgarro de Mallory-Weiss, hemorragias, esófago de Barrett y cáncer de esófago.

El diagnóstico de estas hernias se basa en la radiología, la endoscopia y la manometría esofágica. En la prueba de bario, en una serie esófago-estómago, se observa una estructura esférica por encima del diafragma conocida como “ampolla frénica”, que corresponde al saco herniario. Este examen permite determinar la anatomía de la hernia y hacer una evaluación cualitativa de la movilidad del esófago.

El criterio aceptado para el diagnóstico endoscópico de hernia hiatal es un desplazamiento proximal de la unión esofagogástrica  $>2$  cm por encima del pinzamiento diafragmático. Otros incluyen la protrusión de pliegues gástricos en dirección proximal al esófago a través del pinzamiento. Este examen también evalúa la presencia de esofagitis y displasia esofágica.

La TC o la RM pueden proporcionar una imagen tridimensional con reconstrucción de la anatomía y el contenido del saco herniario, especialmente antes de una cirugía electiva.

La manometría esofágica de alta resolución es otra herramienta diagnóstica para la hernia hiatal; tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 95% para identificar la hernia hiatal en comparación con el 73% de la sensibilidad de la endoscopia y radiología.

El tratamiento depende de la magnitud de la hernia. El riesgo perioperatorio debe ser considerado para pacientes de edad avanzada y que presenten numerosas comorbilidades. Cuando el tratamiento con un IBP mejora los síntomas, el riesgo del tratamiento quirúrgico debe sopesarse con sus beneficios. Recomendaciones generales para pacientes con hernia hiatal pequeña con o sin esofagitis:

1. Dieta blanda y reducción de peso en los obesos. No hablar mucho o discutir mientras se come, y no masticar o tragar rápido. Igualmente, se deben evitar emociones y contrariedades en la mesa, que puedan ocasionar espasmos esofágicos acentuados, regurgitación y vómitos. No es recomendable tomar líquidos inmediatamente antes o después de las comidas.
2. No comer 3 horas antes de acostarse.
3. Evitar el café, chocolate, tabaco, bebidas alcohólicas y los AINE.
4. Reducir los condimentos fuertes y picantes, grasas en abundancia, comidas copiosas y medicamentos que disminuyan el tono del esfínter esofágico inferior, como los calcioantagonistas, nitratos, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos y teofilinas.
5. Hacer caminatas después de las comidas; evitar fajas y cinturones apretados.
6. Levantar la cama con tacos de madera en la cabecera (unos 10 a 15 cm de altura), para evitar la regurgitación nocturna.



El tratamiento farmacológico de pacientes con hernia hiatal incluye:

- Fármacos que aumentan el tono del esfínter esofágico y calman las molestias de esofagitis, como la metoclopramida.
- Medicamentos que reducen la acidez: cimetidina, ranitidina o famotidina y los IBP.
- Protectores de la mucosa gástrica como los antiácidos: 15 a 20 mL VO cada dos horas por dos semanas y luego reducción gradual. También se ha usado el magaldrato, alginato de sodio y sucralfato; que son tan efectivos como los medicamentos que reducen la acidez.

En las hernias hiatales refractarias al tratamiento médico están indicados los procedimientos quirúrgicos, particularmente si se presentan complicaciones graves como esofagitis péptica, estenosis, úlcera del saco herniario (úlceras de Cameron), hemorragia grave, anemia crónica, incarceration dolorosa y enfermedades pulmonares crónicas por regurgitación persistente.

En pacientes con hernias paraesofágicas deben evaluarse los beneficios sobre los riesgos de la cirugía; puede hacerse por técnica tradicional abierta o vía laparoscópica. La técnica más usada en la actualidad es la funduplicatura tipo Nissen, que implica la vinculación del *fundus* alrededor de la unión gastroesofágica en 360° y reducción de la luz del esófago mediante la aplicación de suturas a la crura diafragmática. La cirugía puede complementarse con gastropexia con el uso de suturas (fijación del estómago debajo del diafragma). Estos procedimientos proporcionan alivio de los síntomas en el 80%-90% de los pacientes con baja mortalidad y morbilidad. El segundo procedimiento realizado en orden de frecuencia es la operación de Toupet, que es una variación de Nissen e implica la vinculación del *fundus* alrededor del esófago en 180°. Su objetivo es reducir la probabilidad de disfagia posoperatoria, que a menudo ocurre después de la funduplicatura de Nissen. También pueden usarse mallas en pacientes con grandes defectos diafragmáticos, especialmente en el tipo paraesofágico, en el que no existe la posibilidad de cerrar el diafragma con suturas sintéticas.

## Esofagitis

La esofagitis se refiere a la inflamación o lesión de la mucosa esofágica. Si la esofagitis es grave puede provocar estenosis, fistulización y perforación. Una de las causas más comunes es el reflujo gastroesofágico, que puede provocar esofagitis erosiva y lesiones en la mucosa. Otras etiologías incluyen la radiación, infecciones, lesiones locales causadas por medicamentos, por píldoras y la esofagitis eosinofílica. Los síntomas más comunes en estos pacientes con esofagitis son el dolor retroesternal, odinofagia y disfagia; además, síntomas nocturnos de tos, ronquera, dolor de garganta.

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad relacionada con alérgenos alimentarios que produce disfagia e impactaciones alimentarias. Se encuentran hasta en el 15% de los pacientes que se les hace endoscopia por disfagia; su diagnóstico se hace mediante la endoscopia y la histopatología de la mucosa, que revela más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento.

Las esofagitis infecciosas pueden ser causada por bacterias, virus, hongos y microorganismos; las menos comunes son las bacterias y los más frecuentes son los hongos. La **esofagitis inducida por píldoras** se asocia más comúnmente con bisfosfonatos orales como alendronato, algunos antibióticos como la tetraciclina, doxiciclina y clindamicina, AINE, aspirina, sulfato ferroso, el

cloruro de potasio y la mexiletina. La esofagitis inducida por radioterapia puede presentarse tanto en formas agudas como crónicas.

El aspecto endoscópico de las lesiones mucosas puede ayudar al diagnóstico; en pacientes con esofagitis eosinofílica, se observan exudados o pápulas blancas, surcos rojos, anillos concéntricos corrugados y estenosis. Los signos endoscópicos de la candidiasis son placas pequeñas, difusas, lineales, de color blanco amarillento, “similares al queso”, adheridas a la mucosa. La esofagitis por CMV se caracteriza por varias ulceraciones grandes, poco profundas y superficiales; la histopatología revela células grandes con inclusiones intracitoplasmáticas e inclusiones intranucleares anfófilas. La esofagitis por herpes virus produce múltiples ulceraciones pequeñas y profundas. La biopsia endoscópica y el estudio histológico de la lesión esofágica permite diferenciar y confirmar diferentes etiologías de esofagitis; incluyendo las infecciosas. Las células gigantes multinucleadas con abombamiento, degeneración de las células escamosas y las inclusiones de Cowdry tipo A son diagnósticas de esofagitis por herpes virus.

El tratamiento de la esofagitis depende de la etiología, además del tratamiento específico de la etiología. Incluye la supresión de ácido con IBP o antagonistas del receptor  $H_2$  para histamina ( $ARH_2$ ), modificación del estilo de vida, pérdida de peso, dieta líquida a blanda o en puré para permitir el tiempo adecuado para la curación, elevación de la cabecera de la cama, eliminación de algunos desencadenantes dietéticos como alimentos grasos, chocolate, bebidas carbonatadas, comida picante, tabaco y alcohol. Si la etiología parece ser el reflujo ácido basado en la historia, inicialmente está indicado el uso de  $ARH_2$  dos veces diarias o IBP diariamente. Si la etiología es esofagitis inducida por medicamentos, se deben suspender, si es posible; de ser necesarias; se debe insistir al paciente que tome las píldoras con 120 mL de agua y que permanezca erguido durante 30 minutos después de la ingesta. Para la esofagitis eosinofílica, el tratamiento incluye supresión del ácido, esteroides tópicos o sistémicos, ya sea budesonida o fluticasona tópicas y modificación de la dieta si se sospecha una alergia alimentaria.

Si la etiología es infecciosa, está indicada la terapia dirigida: *Candida albicans*: fluconazol oral es el fármaco de elección. Para la esofagitis por herpes virus, el tratamiento es aciclovir oral o intravenoso y foscarnet para pacientes que no responden. La esofagitis por CMV se trata con ganciclovir o valganciclovir. El tratamiento de las complicaciones como estenosis puede requerir dilatación endoscópica. La adición de anestesia tópica como lidocaína tópica y opioides puede ayudar en el dolor relacionado con las úlceras. Deben evitarse los AINE, ya que pueden exacerbar los síntomas.

## Esófago de Barrett

Se considera una lesión premaligna para el desarrollo de cáncer esofágico, predomina en el sexo masculino 4:1 y por encima de los 40 años. Generalmente ocurre en pacientes con antecedentes familiares de esófago de Barrett o adenocarcinoma, tabaquismo, la constante agresión del esófago por el contenido gástrico (ácido clorhídrico, pepsina y sales biliares) y la esclerosis sistémica. El esófago de Barrett se caracteriza porque el epitelio estratificado plano del esófago distal es reemplazado por epitelio cilíndrico (metaplasia intestinal), al menos a 2 cm de la unión esofagogástrica y la gran tendencia a progresar al adenocarcinoma (0,3% a 0,5% al año). Las

manifestaciones clínicas y el tratamiento sintomático son los mismos que los de esofagitis por reflujo gastroesofágico. El diagnóstico se basa en los siguientes estudios:

- **Endoscopia digestiva superior.** Es el *estándar de oro* para descartar la enfermedad y la toma de biopsias para confirmación histológica y seguimiento. Se observa una mucosa de color rosado salmón, de aspecto “gástrico” y “lengüetas mucosas” eritematosas que se extienden en sentido proximal a partir de la unión esofagogástrica.
- **Citoesponja.** Es una esponja de aproximadamente 30 mm de diámetro que se encuentra dentro de una cápsula de gelatina y atada a una cuerda; al ser ingerida la cápsula se disuelve en 5 minutos lo que permite que la esponja se libere y expanda, para después ser extraída por la boca y con la cual se puede recolectar muestras de células desde la unión esófago gástrica y en toda la longitud del esófago. Al ser procesada, se puede determinar la presencia del *Trefoil Factor 3(TFF3)*; que es un marcador monoclonal del esófago de Barrett.
- **Balón retráctil.** Similar al anterior; al ser deglutido permite detectar en las células del epitelio esofágico marcadores metilo de ADN; específica para el esófago de Barrett.
- Cápsula endoscópica. Es limitada debido a que no se pueden obtener muestras para biopsias.

La vigilancia de pacientes con diagnóstico histológico de esófago de Barrett tiene como objetivo descubrir cambios premalignos o adenocarcinoma esofágico temprano; hecho que permite prolongar la supervivencia y disminuir las tasas de mortalidad.

El médico debe explicar los riesgos, beneficios, limitaciones y la importancia de la endoscopia periódica, y la posible necesidad de tratamiento endoscópico o cirugía. La vigilancia debe hacerse con endoscopios de alta resolución de luz blanca, toma de biopsias de 4 cuadrantes cada 2 cm (o cada 1 cm en pacientes con antecedentes de displasia) y biopsia de cualquier irregularidad de la mucosa (nódulo, úlcera u otra lesión visible). El grado de displasia determina la frecuencia del seguimiento, intervalos de vigilancia y la necesidad de la terapia de erradicación endoscópica. Nuevas técnicas de vigilancia endoscópica incluyen cromoendoscopia basada en el uso de colorantes, imagen de banda estrecha, endomicroscopia láser confocal, endomicroscopia láser volumétrica y muestreo amplio transepitelial de área tridimensional con análisis asistido por computador.

El tratamiento del esófago de Barrett depende del hallazgo y grado de displasia. Se recomienda un IBP para controlar los síntomas en esófago de Barrett no displásico; además, evitar el consumo de alcohol, tabaco y sobrepeso, actividad física regular, aumento de la ingesta de frutas, verduras, folato, fibra, betacaroteno, vitaminas C y endoscopia de vigilancia con biopsias de 4 cuadrantes a intervalos de 2 cm cada 3 a 5 años. Diversos estudios plantean la quimiopreención del adenocarcinoma esofágico con el uso de: aspirina, metformina, estatinas, vitamina D y los AINE.

Para pacientes con displasia grave se recomienda cualquiera de las siguientes alternativas: radiofrecuencia, extirpación tisular fotodinámica con láser o electrocoagulación multipolar. La resección y/o disección endoscópica de la displasia o adenocarcinoma se hace en lesiones pequeñas, susceptibles de ser ressecadas totalmente por esta vía.

## Cáncer de esófago

El cáncer del esófago ocupa el sexto lugar de las patologías digestiva, superado por el cáncer gástrico, colon y páncreas. Se presenta con mayor frecuencia entre la quinta y séptima década de la vida y es más común en el sexo masculino con una relación de 3:1. Suele producir disfagia progresiva a sólidos y luego a líquidos. Se acompaña de pérdida de peso, anorexia, anemia, dolor torácico, entre otros. Puede localizarse en el cuerpo esofágico o en la unión esofagogástrica; en ocasiones infiltra el cardias y produce una pseudoacalasia, que es generada por la infiltración de los plexos mientéricos y que origina un trastorno motor indistinguible manométricamente de una acalasia; pero con una instauración mucho más rápida.

## ALTERACIONES FUNCIONALES DEL ESÓFAGO

Las alteraciones de la función motora del esófago se han clasificado en muchas formas, pero ninguna de ellas es totalmente satisfactoria. Desde el punto de vista anatómico, las alteraciones se clasifican en relación con el cuerpo del esófago, el esfínter esofágico inferior, o del músculo longitudinal. La clasificación fisiopatológica depende de la participación de uno o más de los tres mecanismos de control de la motilidad esofágica: inervación inhibitoria (nitrérgica), inervación excitatoria (colinérgica y no colinérgica) y el músculo liso. Se describirán algunos de los más frecuentes: acalasia, espasmo esofágico difuso, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la ERGE refractaria,

### Acalasia

Es un trastorno de la motilidad del esófago, caracterizado por ausencia del peristaltismo y falta de relajación completa del esfínter esofágico inferior durante la deglución; hecho que aumenta la resistencia al bolo alimentario. Afecta pacientes de uno y otro sexo y a cualquier edad, cuyo promedio oscila entre los 30 y 60 años. Su prevalencia es aproximadamente 10 por 100.000 habitantes y la incidencia alrededor de 0,5 casos por 100.000 habitantes por año. Desde el punto de vista patogénico se describen múltiples alteraciones. Primarias por la pérdida de las células ganglionares e inflamación del plexo mientérico (aganglionsis virtual), y secundarias, originadas por obstrucción esofágica prolongada, estasis con alteraciones de la mucosa y/o del músculo liso debido a cambios degenerativos del nervio vago y/o núcleo motor dorsal del vago. Fisiopatológicamente en la acalasia se produce una alteración importante de las células ganglionares inhibitorias (por el óxido nítrico) con pérdida de la relajación del esfínter esofágico inferior durante la deglución, y la propagación secuencial de la peristalsis. Desde el punto de vista etiológico existen varias teorías. Genética-hereditaria, sin embargo, solamente 1 a 2% de la población con acalasia es familiar. Autoinmunidad, dada por la presencia de antígenos de histocompatibilidad clase IIDQW1. Infecciosa: bacterias (difteria, tuberculosis, sífilis, clostridium), virus (herpes simple tipo 1, varicela zóster y polio). Degenerativa, asociada a procesos neurológicos o psiquiátricos (enfermedad de Parkinson, neurofibromatosis y depresión) y Otros: tóxicos, traumas y/o lesiones isquémicas del esófago.

Los pacientes con acalasia inicialmente son asintomáticos por muchos años hasta que inician con disfagia gradual (97%), principalmente para sólidos y, variable para líquidos fríos;

regurgitación (75%); dolor torácico (30%-50%); pérdida de peso (58%) y pirosis (36%). El diagnóstico de la acalasia se establece con la historia clínica y estudios complementarios como la radiografía del tórax, esofagograma, manometría, esofagoscopia y ultrasonido endoscópico:

1. **Radiografía de tórax.** Se puede observar pérdida de la burbuja gástrica, nivel hidroaéreo en el mediastino posterior y/o ensanchamiento del mediastino.
2. **Esofagograma con medio de contraste.** Revela una función motora alterada con espasmos difusos ocasionales, gran dilatación del órgano (deformidad sigmoidea) y estrechamiento de la luz esofágica inferior en “punta de lápiz”, cola de ratón” o “pico de pájaro”.
3. **Manometría.** Es la “prueba de oro” para el diagnóstico de la acalasia. Muestra alteraciones motoras y de la presión del esfínter esofágico superior, inferior y cuerpo esofágico, aperistaltismo del cuerpo esofágico y relajación parcial o ausente del esfínter esofágico inferior, con una presión mayor de 45 mm Hg (normal, entre 10 y 45 mm Hg).
4. **Endoscopia digestiva superior.** Se puede observar gran contenido de líquido y restos alimentarios en el esófago. La unión esofagogástrica se ve puntiforme y en casos graves hay dificultad para el paso del instrumento hacia el estómago. Además, permite descartar otras patologías.
5. **Ultrasonido endoscópico (ecoendoscopia).** Es útil, sobre todo en paciente con pseudoacalasia.

El tratamiento se basa en las siguientes medidas:

**Dieta.** Debe ser blanda o líquida, según la gravedad de la situación; se sugiere masticar e ingerir los alimentos lentamente.

**Medicamentos.** Cualquiera de las siguientes alternativas: calcioantagonistas como nifedipino 10 a 30 mg VO tres veces diarias; diltiazem, 60 a 90 mg VO cada 6 horas o, medicamentos psicotrópicos como la trazodona, 50 mg VO tres veces diarias o el diazepam, 10 mg VO en las noches. También se ha utilizado el sildenafil o tadalafilo.

**Dilatación esofágica con balones neumáticos distensibles.** Ofrece buenos resultados en el 65% a 75% de los casos. El éxito de la dilatación es mejor en individuos mayores que en jóvenes. La expectativa de éxito con la dilatación alcanza hasta el 90% con dilatadores de 4 cm de diámetro y se reduce hasta 74% cuando se aplica dilatadores de 3,5 o 3 cm. Estos balones se instalan a nivel del esfínter esofágico inferior, lo ensanchan y rompen algunas fibras musculares; el procedimiento se puede repetir una o dos veces bajo control fluoroscópico y poca sedación. La expectativa de un buen resultado es máxima si la presión del esfínter esofágico inferior cae por debajo de 10 mm Hg. El resultado del tratamiento se mide inicialmente por la mejoría sintomática; sin embargo, un 30% de los pacientes, aunque se siente mejor, sigue con un pobre vaciamiento del esófago. El control con el esofagograma y la manometría son las pruebas objetivas para evaluar el resultado clínico.

**Toxina botulínica.** Se usan toxinas producidas por la cepa toxigénica de *Clostridium botulinum* (serotipos A, B, C, D, E, F y G); la que se utiliza en la acalasia es el serotipo A. Tiene afinidad selectiva por las terminaciones presinápticas periféricas. Ejerce una acción enzimática sobre una proteína de membrana (SNAP-25) que bloquea su funcionamiento e impide el paso de

acetilcolina al citosol; esto bloquea la salida de acetilcolina y produce parálisis flácida de la placa neuromuscular. Se utiliza una inyección de 80-100 UI de Botox®, con una eficacia del 60% al 85%, pero reversible en 3-6 meses, debido a que la placa es reinervada. Se reserva a pacientes en los que no se puede realizar dilatación neumática o con elevado riesgo quirúrgico. Efectos secundarios: molestia o dolor torácico y reflujo gastroesofágico en <5%.

**Cirugía.** La miotomía de Heller por vía laparoscópica se hace sobre el esfínter esofágico inferior asociado a un procedimiento antirreflujo (funduplicatura parcial). Es útil cuando la dilatación no ha ofrecido resultados satisfactorios; esta puede ocasionar complicaciones como esofagitis por reflujo grave y hemorragias importantes. La esofagoplastia consiste en generar un tubo a expensas de la curvatura mayor del estómago que se deja prendido al fondo gástrico; luego, se asciende hasta la región del cuello, donde se puede unir al esófago por vía transpleural, retroesternal o subcutánea. Cuando la acalasia es grave e intratable se tiene que recurrir a una gastrostomía para alimentar al paciente.

### **Espasmo esofágico difuso**

El espasmo esofágico difuso (esófago en “sacacorchos”) es la causa más frecuente de dolor retroesternal no coronario y se confunde con el dolor de la insuficiencia coronaria, razón por lo que se debe descartar de inmediato esta patología. Se observa con frecuencia en personas sobre los 55 años de edad y se acompaña usualmente de una esofagitis por reflujo con pirosis. El cuadro clínico aparece en forma intermitente con disfagia aislada, asociada a dolor retroesternal. El dolor es opresivo, provocado por la deglución, la tensión emocional y aparece en el reposo; se irradia a los brazos y a la espalda; se alivia con el vómito y con la administración de nitroglicerina o calcioantagonistas. La **manometría** revela contracciones terciarias, espontáneas, múltiples y desorganizadas; que alternan con ondas peristálticas normales; además, un aumento de la amplitud y duración de las contracciones del cuerpo esofágico, y una presión normal del esfínter esofágico inferior con la deglución. El **esofagograma** con medio de contraste revela contracciones esofágicas múltiples en forma de “sacacorchos”. A la endoscopia, el esófago es espástico y contraído, con múltiples anillos de contracción. El tratamiento es a base de calcioantagonistas, hidralazina, nitratos, toxina botulínica y ansiolíticos.

### **Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**

Es una patología con antecedentes genéticos, síntomas crónicos y deterioro de la calidad de vida del paciente; es ocasionada por el reflujo del contenido gástrico, duodenal y/o biliar, hacia el esófago, que pueden o no ocasionar daño de la mucosa y complicaciones derivadas de ello (úlceras, estenosis esofágica). Fisiopatológicamente se describen múltiples mecanismos: hipersensibilidad esofágica, relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, pérdida transitoria de la eficiencia de este esfínter, presencia de hernia hiatal, pH (1 o 1,3) que activa la pepsina y anomalías del vaciamiento gástrico.

En la actualidad se define como una enfermedad con varios fenotipos debido a la variabilidad de síntomas y formas de presentación. Los síntomas típicos son la pirosis y la regurgitación; esta última consiste en el retorno sin esfuerzo del contenido gástrico hacia a la cavidad oral acompañada de sabor ácido o amargo. El dolor retroesternal es indistinguible del dolor de



origen coronario, puede presentarse en conjunto con la pirosis y regurgitación o como único síntoma. Los síntomas pueden superponerse o confundirse con otras enfermedades esofágicas; con menos frecuencia ocurre sialorrea, hipo intermitente y/o persistente, eructos, disfagia y vómitos. Las manifestaciones extraesofágicas del reflujo gastroesofágico pueden incluir síntomas laríngeos y pulmonares, como disfonía, carraspeo, tos crónica, laringitis, faringitis, erosión dental, otitis media y fibrosis pulmonar; inclusive se ha considerado que podría exacerbar el asma. Aumenta con la ingesta de ciertos alimentos que disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior, como el café, té, alcohol, chocolate, cebolla, menta, pimienta, exceso de grasa, anís y bebidas efervescentes. De igual forma condiciones que aumentan la presión intraabdominal o impliquen la maniobra de Valsalva; entre ellos: esfuerzos, posición supina o agacharse, estrés, obesidad y embarazo.

La ERGE se puede clasificar por la extensión de las erosiones o úlceras y el compromiso de la circunferencia esofágica (Clasificación de los Ángeles: A, B, C o D). Las complicaciones son: hemorragias, úlcera péptica, estenosis esofágica, esófago de Barrett y adenocarcinoma. La endoscopia digestiva superior tradicional, con luz blanca, puede revelar lesiones del esófago; sin embargo, cambios mínimos pueden ser solo reconocidos con nuevas técnicas endoscópicas, que incluyen endoscopia de alta resolución, magnificación, cromoendoscopia, *Narrow Band Imaging* (NBI), *Fuji Intelligent Color Enhancement* (FICE) y endomicroscopía focal.

No existe un *estándar de oro* para el diagnóstico de la ERGE. Por lo tanto, el diagnóstico se basa en la combinación de síntomas, evaluación endoscópica de la mucosa esofágica, monitoreo del pH esofágico (pH-metría) y la respuesta de la intervención terapéutica. La indicación de los estudios en esta enfermedad es que sea refractaria al tratamiento y/o signos de alarma como: disfagia, hemorragia y anemia. Puede confirmarse con los siguientes exámenes:

**Esofagograma con medio de contraste.** Permite diagnosticar estenosis del esófago, úlceras esofágicas, hernia hiatal y reflujo del bario.

**Endoscopia digestiva superior.** Es la prueba objetiva más útil para evaluar la mucosa esofágica en pacientes con sospecha de ERGE; en base a los hallazgos endoscópicos, los pacientes pueden clasificarse en 2 fenotipos: erosiva y no erosiva. Para pacientes con esta enfermedad, que además presenten síntomas de alarma como disfagia, pérdida de peso, sangrado, vómitos y/o anemia, se debe realizar una endoscopia tan pronto como sea posible. Los hallazgos endoscópicos de erosiones esofágicas y cambios que sugieran esófago de Barrett son específicos para el diagnóstico de la ERGE. La clasificación de Los Ángeles es el sistema de puntuación más utilizada y validada para establecer el diagnóstico y gravedad de esta enfermedad. Para los pacientes con síntomas típicos de esta esofagitis, que se someten a una endoscopia, el hallazgo más frecuente es la mucosa esofágica es que sea normal (70%), sin embargo, debido a que los IBP son altamente efectivos los cambios endoscópicos pueden pasar por alto en pacientes con uso previo de esos fármacos, por lo que para maximizar el diagnóstico, idealmente la endoscopia debe realizarse después de 2 a 4 semanas de su interrupción; y usar durante este periodo antiácidos para el alivio de los síntomas.

La esofagitis grado A según la clasificación de los Ángeles no es suficiente para un diagnóstico definitivo de la ERGE porque no se diferencia de forma fiable de lo normal. La esofagitis grado



B puede ser diagnosticada en presencia de síntomas típicos de la enfermedad y respuesta a los IBP; mientras que, el grado C es prácticamente diagnóstico de la ERGE en pacientes ambulatorios. La esofagitis grado D es una manifestación grave de la enfermedad, pero podría no ser un índice fiable de gravedad de la enfermedad en pacientes hospitalizados. Los hallazgos en cualquier segmento de esófago de Barrett de 0,3 cm con metaplasia intestinal en la biopsia son diagnósticos de ERGE y obvia la necesidad para la prueba de pH que confirma el diagnóstico. En pacientes con esofagitis grado C y D, se recomienda la endoscopia después del tratamiento con los IBP para asegurar la curación y para reevaluar el esófago de Barrett, que puede ser difícil de detectar cuando hay esofagitis grave. Además, descarta otras patologías que pueden cursar con las mismas manifestaciones clínicas: úlceras, várices y tumores.

**Manometría esofágica.** La manometría esofágica de alta resolución se puede utilizar para evaluar alteraciones de la motilidad esofágica asociadas con ERGE; sin embargo, por sí sola no constituye una prueba diagnóstica de la enfermedad. Una baja presión del esfínter esofágico inferior (esfínter esofágico hipotensivo) y la motilidad esofágica inefectiva a menudo se asocian con la enfermedad grave pero no es una alteración manométrica específica de esta patología. Se usa para ubicar el esfínter esofágico inferior y colocación de catéteres transnasales para pH-impedanciometría. Actualmente su papel fundamental es en la evaluación de pacientes a quienes se está considerando cirugía o procedimientos endoscópicos antirreflujo y principalmente para descartar acalasia, ya que puede presentarse con síntomas como pirosis y regurgitación que se confunden con síntomas de ERGE, que conducen erróneamente a realizar procedimientos que puedan provocar una disfagia devastadora. Por lo tanto, lo ideal es que se realice manometría de alta resolución en todos los pacientes antes de cualquier procedimiento antirreflujo. Además está indicada en aquellos pacientes que no responden a la terapia con IBP, cuando no puede demostrarse su causa por pH-impedanciometría y en pacientes con dolor torácico no cardíaco, para evaluar y descartar anomalías en la motilidad.

**Registro ambulatorio del pH esofágico.** La monitorización ambulatoria del reflujo (pH o pH impedancia) permite la evaluación de exposición esofágica al ácido, para establecer o descartar un diagnóstico de ERGE y para correlacionar los síntomas con los episodios de reflujo, utilizando el índice de síntomas o la probabilidad de asociación de síntomas. Los principales métodos de prueba de reflujo incluyen una cápsula telemétrica inalámbrica (*Bravo Reflux Capsule*; Medtronic, Minneapolis, MN) adherida a la mucosa esofágica durante la endoscopia y pruebas basadas en catéter transnasal.

Varios factores son evaluados durante la prueba de reflujo; incluye el tiempo de exposición al ácido, el número de eventos de reflujo y correlación con los síntomas. La prueba de impedancia-pH también permite la medición del reflujo débilmente ácido y no ácido, evalúa el aclaramiento del bolo y la extensión del reflujo proximal. El reflujo y la asociación de síntomas en la prueba de impedancia-pH puede ayudar a predecir la respuesta de los síntomas a la terapia y ayudar al diagnóstico del reflujo por hipersensibilidad esofágica, que detecta el flujo de líquido o gas en el esófago, independiente del pH. Se ha demostrado que la detección de reflujo débilmente ácido y no ácido es útil en la identificación de pacientes con hipersensibilidad al reflujo, que podrían responder a la cirugía antirreflujo.

**Prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones.** Se considera hoy un método adecuado para el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con síntomas clásicos. El manejo de la ERGE requiere un enfoque multifacético, teniendo en cuenta la presentación de los síntomas, hallazgos endoscópicos y probables anomalías fisiológicas. Las decisiones pueden diferir según el tipo y el tamaño de la hernia hiatal, presencia de esofagitis eosinofílica y/o esófago de Barrett, índice de masa corporal y anomalías fisiológicas acompañantes tales como gastroparesia o motilidad ineficaz con ausencia contráctil de reserva. El manejo médico incluye modificaciones en el estilo de vida y la terapia farmacológica, principalmente con medicamentos que reducen la secreción de ácido gástrico y, opciones quirúrgicas y endoscópicas.

**Cambios en la dieta y el estilo de vida.** Las recomendaciones comunes incluyen la pérdida de peso para pacientes obesos, elevar la cabecera de la cama, suspender el tabaco y alcohol, evitar las comidas nocturnas y los refrigerios antes de acostarse, permanecer en posición vertical después de las comidas porque la posición decúbito y del lado derecho coloca a la unión esofagogástrica en una posición dependiente en relación con el contenido gástrico que favorece el reflujo. Igualmente a los pacientes se le debe recomendar que eviten dormir boca abajo y en decúbito lateral derecho. Varios estudios han evaluado los efectos de diversos alimentos sobre la presión del esfínter esofágico inferior para tratar de determinar qué elementos podrían conducir a ERGE y se ha demostrado que el cese de alimentos que potencialmente agravan los síntomas de reflujo, como café, chocolate, bebidas carbonatadas, alimentos picantes, alimentos ácidos como cítricos, tomates y alimentos con alto contenido de grasa pueden mejorar los síntomas.

La terapia farmacológica para la enfermedad por reflujo gastroesofágico son los medicamentos que están dirigidos a neutralizar o reducir el ácido gástrico. Los agentes de esta clase incluyen antiácidos, los IBP y ARH<sub>2</sub>. Los antiácidos son utilizados exclusivamente para el alivio de los síntomas. El ácido algínico sugiere una eficacia potencial en alivio de los síntomas en comparación con otros productos.

Los IBP son los medicamentos que demuestran el control de la acidez y regurgitación así como una mejor cicatrización en comparación con los ARH<sub>2</sub>. El tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico suele durar solo de 8 a 12 semanas, en parte porque el alivio de los síntomas y la curación parecen alcanzar su punto máximo en ese período de tiempo.

Si las potencias relativas de supresión de ácido de los IBP individuales (sobre la base de sus efectos sobre el pH intragástrico medio de 24 horas) se estandarizan a omeprazol para producir “equivalentes de omeprazol” con un OE de 1,00. Las potencias relativas de supresión de ácido de los IBP individuales en dosis estándar de pantoprazol, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol y rabeprazol se han estimado en 0,23, 0,90, 1,00, 1,60 y 1,82 OE, respectivamente.

Los IBP pueden unirse solo a las bombas de protones que están secretando activamente ácido. Debido a que las comidas estimulan la actividad de la bomba de protones, los IBP con recubrimiento entérico controlan mejor el pH intragástrico cuando se administran antes de las comidas: una vez diaria 30 a 60 minutos antes del desayuno o, dos veces diarias, con otra dosis antes de la cena. No usarlo a la hora de acostarse porque es menos eficaz para el control del

ácido. Dexlansoprazol, un inhibidor de la bomba de protones de liberación retardada dual; su primera absorción es en el duodeno y luego en el intestino delgado; al parecer tiene una eficacia similar en el control del pH independiente de la comida. Una combinación de bicarbonato de sodio y omeprazol a la hora de acostarse, proporciona un buen control del pH intragástrico en las primeras 4 horas de sueño. Parece que existe una amplia variación en el control de cada individuo del pH intragástrico, según el inhibidor de la bomba de protones empleado; hecho que justifica considerar el cambio de IBP en pacientes con escasa respuesta.

Existen diferencias genéticas en el metabolismo de CYP2C19 (citocromo 450 2C19) que afecta la respuesta de los IBP. Si se considera cambiar un inhibidor de la bomba de protones, que no dependa de CYP2C19, podría considerarse el rabeprazol. La terapia de mantenimiento con IBP debe administrarse a los pacientes con complicaciones de ERGE que tengan esofagitis eosinofílica grave (grado C o D) y esófago de Barrett. Para pacientes sin esofagitis eosinofílica ni esófago de Barrett se puede considerar la terapia con IBP solo cuando se presentan síntomas e interrumpirlos cuando se alivian.

Se ha sugerido agregar un ARH<sub>2</sub> a la hora de acostarse para pacientes con IBP y síntomas nocturnos persistentes. Existe un mejor control del pH intragástrico durante la noche con la adición de un ARH<sub>2</sub> sin embargo se ha asociado con taquifilaxia después de 1 mes de seguimiento.

**Metoclopramida.** Se ha demostrado que aumenta la presión del esfínter esofágico inferior, mejora el peristaltismo esofágico y aumenta la presión gástrica para el vaciado. Recordar que se han informado eventos adversos significativos con tratamientos a largo plazo y en dosis altas, sobre el sistema nervioso central como somnolencia, agitación, irritabilidad, depresión, reacciones distónicas y discinesia tardía.

**Baclofeno.** Es un agonista de GABA, reduce las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior lo que evita los episodios de reflujo. Reduce el número de episodios de reflujos posprandial ácido y no ácido, la actividad del reflujo nocturno y episodios de eructos. La dosis es de 5-20 mg VO tres veces diarias, se puede considerar en pacientes con el diagnóstico objetivo de reflujo sintomático continuo a pesar del tratamiento óptimo con IBP.

### **Enfermedad por reflujo gastroesofágico refractario**

Se ha sugerido que hasta el 40% de los pacientes tratados con los IBP informan síntomas persistentes de acidez estomacal y regurgitación, con efectos negativos en la calidad de vida. La definición comúnmente aceptada de ERGE refractaria es acidez estomacal persistente y/o regurgitación a pesar de 8 a 12 semanas de terapia con dosis doble de IBP. La optimización de esta terapia incluye la verificación del cumplimiento.

**Cirugía.** Recientemente ha cambiado la concepción sobre las indicaciones quirúrgica para algunos pacientes con ERGE refractaria. Ensayos aleatorizados compararon la cirugía con el tratamiento médico continuado y han encontrado que mejoraron más que con la cirugía.

**Funduplicatura de Nissen.** Es ampliamente considerada como el “estándar de oro” entre los procedimientos antirreflujo por su eficacia en la mejoría de los parámetros fisiológicos de la ERGE, como la presión del esfínter esofágico inferior y el tiempo de exposición al ácido esofágico.

**Sistema antireflujo LINX.** Es menos invasivo y más fácilmente reversible que la funduplicatura. Consiste en un collar de perlas de titanio con núcleos magnéticos que rodean el esófago distal para reforzar el esfínter esofágico inferior y prevenir el reflujo. Estos pacientes con ERGE deben tener las siguientes características: 1. Reflujo ácido anormal documentado por monitoreo del pH esofágico (sin IBP); 2. Pacientes que experimentan alivio parcial con IBP; 3. Pacientes que no tengan grandes hernias de hiato o esofagitis grave por reflujo.

**Tratamientos endoscópicos.** Son la radiofrecuencia antirreflujo Stretta (Restech, Houston, TX) y TIF. Estos procedimientos generalmente excluyen pacientes con hernias de hiato 0,2 cm, esofagitis grado C y D, estenosis esofágicas y esófago de Barrett de segmento largo. Estos dispositivos se limitan a pacientes con formas leves de ERGE. Stretta mejora significativamente los síntomas de la enfermedad y calidad de vida, pero no disminuye la exposición al ácido gástrico. La Sociedad Americana de Gastroenterología y Cirugía Endoscópica acepta Stretta con fuerte recomendación para uso en pacientes que rechazan la funduplicatura de Nissen laparoscópica. El TIF crea una válvula de mariposa que involucre 180° a 270° de la circunferencia de la unión esofagogástrica, mediante funduplicatura de una porción del estómago proximal con el uso de una serie de sujetadores en T. Los ensayos aleatorios han demostrado que TIF es eficaz para tratar la regurgitación, pero el beneficio a largo plazo no está establecido y es cuestionable.

Los IBP son ampliamente considerados el pilar del tratamiento médico para la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sus efectos secundarios incluyen cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y flatulencia que disminuyen cuando se suspenden los medicamentos. Estos efectos secundarios pueden ser más específicos de la galénica y una prueba de cambiar un inhibidor de la bomba de protones a otro es una estrategia de manejo razonable. Algunos efectos adversos son una consecuencia de la supresión de la secreción de ácido gástrico, que puede permitir que los patógenos ingeridos que normalmente son destruidos por el ácido gástrico sobreviven y causan infecciones entéricas o ser aspirados y causar neumonía. Por su parte, la reducción de la acidez gástrica puede afectar la absorción de nutrientes (vitamina B<sub>12</sub>, calcio y magnesio) y elevan los niveles séricos de gastrina, un factor de crecimiento con efectos proliferativos que podrían predisponer a la carcinogénesis. También han sido asociados con enfermedad renal y eventos cardiovasculares.

## Bibliografía

- Antunes C, Sharma A. Esophagitis. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442012/?report=classic>
- Arst J, Tack J, Galmiche JP. Endoscopic antireflux procedures. *Gut*. 2004; 53: 1207-1212.
- Espino EA. Clasificación de Los Ángeles de esofagitis. *Gastroenterol Latinoam*. 2010; 21(2): 184-190.
- Fass R, Ofman J. Gastroesophageal reflux disease—Should we adopt a new conceptual framework?. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 1901-9.
- Ghazaleh S, Patel K. Esophageal Webs And Rings. [Updated 2022 Jan 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539771/>.
- Kahrilas P. Approaches to the diagnosis and grading of Hiatal Hernia. *Best Pract Clin Gastroenterol*. 2008; 22(4): 601-616.

- Kahrilas P. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1700-1706.
- Kahrilas P, Shahenn NJ, Vaezi MJ, et al. AGA medical position statement. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1383-1391.
- Katz P, Dunbar K, Schonoll-Susman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022; 117: 27-56.
- Nigam GB, et al. Curriculum review: investigation and management of dysphagia. *Frontline Gastroenterology.* 2021; 0: 1-8.
- Pawluszewicz P, Wojciak P, Diemieszczuk I, Golaszewski I, Wozniowska P, Razak H. Hiatal hernia-epidemiology, pathogenesis, diagnostic. *Post N Med.* 2018; XXXI (5): 274-278.
- Riley S, Attwood S. Guidelines on the use of esophageal dilatation in clinical practice. *GUT.* 2004; 53 (Supp 1): i1-i6.
- Shaheen NJ, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with displasia. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2277-2281.
- Singh T; Sanghi V, Thota P. Current management of Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Cleve Clin J Med.* 2019, 86(11): 724-732.

## CAPÍTULO 22

# ENFERMEDAD POR ÚLCERA PÉPTICA

CARLINA CASTELLANO, RAMÓN CHEME-CLEVEL,  
GERARDO CASANOVA-ARAQUE

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad por úlcera péptica consiste en una solución de continuidad por pérdida del tejido desde la mucosa hasta la *muscularis mucosa* en el esófago, estómago, duodeno o yeyuno; se debe a la acción corrosiva del ácido clorhídrico y proteolítica de la pepsina. La enfermedad es de distribución mundial y más frecuente en el sexo masculino entre los 20 y 60 años de edad. La infección por *H. pylori* y el consumo de AINE son los factores desencadenantes más frecuentes; otros menos comunes son los estados hipersecretores (síndrome de Zollinger-Ellison por hiperplasia de las células G, productoras de gastrina), mastocitosis, leucemia basofílica, quimioterápicos (5-fluoracilo, ciclofosfamida y metotrexato), radioterapia local, insuficiencia vascular por consumo excesivo de cocaína e infecciones por virus (herpes simple-tipo 1 y citomegalovirus), estrés y la enfermedad de Crohn.

La úlcera duodenal, generalmente está relacionada con aumento de la secreción de ácido y pepsina (dos veces mayor de lo normal); por el contrario, la úlcera gástrica se debe a la falla de los mecanismos defensivos de la mucosa, como la disminución del moco, bicarbonato, prostaglandinas y la irrigación sanguínea); asociada muchas veces a poca producción de ácido o aumento de la permeabilidad de la mucosa a los hidrogeniones. Por lo general, las úlceras gástricas inducen dolor en la parte superior del abdomen a los 30 minutos posteriores a la ingesta, mientras que las úlceras duodenales causan molestias mucho más tarde. Ciertas enfermedades se han encontrado asociadas a la úlcera péptica, como la insuficiencia respiratoria crónica, hepatopatías crónicas, uremia e hiperparatiroidismo. Cuando en la úlcera duodenal no se encuentran factores etiológicos demostrables, se consideran idiopáticas y se debe considerar una predisposición genética, hipersecreción ácida, vaciamiento gástrico rápido, estrés y hábitos tabáquicos. Las complicaciones más frecuentes de la úlcera péptica son las hemorragias, penetración a órganos vecinos, síndrome pilórico por cicatrización retráctil del píloro y perforación a la cavidad peritoneal; además, las úlceras gástricas se pueden complicar con fístulas gastro colónicas.

Un 90% de los pacientes con úlcera duodenal y un 70% con úlcera gástrica está infectado por *H. pylori*, bacilo gramnegativo de forma espiral que produce daño directo de la mucosa gástrica. La transmisión ocurre a través del agua, aunque es factible la vía fecal-oral, oral-oral y oral gástrica. La infección se relaciona con bajas condiciones socioeconómicas; por tal razón, la prevalencia es mayor en los países en desarrollo. La infección por *H. pylori* también está asociada al adenocarcinoma y al linfoma MALT gástrico (MALTOMA); su ulcerogenicidad y carcinogenicidad están vinculados al gen asociado a la citocina (CagA).

El riesgo de desarrollar la enfermedad ulcerosa péptica es de 5% a 10% en el mundo; esta incidencia ha disminuido en los últimos años por mejoras en la higiene y el saneamiento, junto con un mejor uso y enfoque en la administración de AINE y medidas de protección para reducir sus efectos secundarios. A partir de 1975 ha habido una disminución de la frecuencia de úlcera duodenal por el uso rutinario de los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> para la histamina (ARAH<sub>2</sub>); luego, en 1983, por los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y desde 1985 por el tratamiento de la infección por *H. pylori*. La frecuencia de la úlcera gástrica en adultos por encima de los 60 años permanece estable debido al uso de AINE. Es importante resaltar que, en la práctica médica, muchos pacientes presentan manifestaciones clínicas parecidas a la úlcera péptica, no se demuestran lesiones con la endoscopia, y responden por lo general a las medidas terapéuticas para la úlcera péptica; esta entidad se conoce como “dispepsia no ulcerosa” o dispepsia funcional. En este capítulo se describirán 4 tipos de úlceras: las agudas o de estrés (Curling y Cushing), y las crónicas, o pépticas propiamente dichas (gástrica y duodenal). En la génesis de las úlceras de estrés, además del estímulo neurohormonal, influyen los disturbios de la microcirculación por hipovolemia, hipotensión e hipoxia.

**Úlceras de Curling.** Se deben a la estimulación gástrica a través del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (ACTH-cortisol). Son frecuentes en individuos con politraumatismos, quemaduras, *shock*, SDRA e insuficiencia renal aguda. Las úlceras aparecen en el curso de horas, se localizan de preferencia en el *fundus* gástrico (no comprometen el antro), son superficiales y no sobrepasan la *muscularis mucosa*.

**Úlceras de Cushing.** Se producen por estimulación excesiva del nervio vago. Son frecuentes en pacientes con enfermedades del SNC y traumatismos craneoencefálicos. Se caracterizan por ser profundas, pueden abarcar todo el espesor de la pared; se localizan en el esófago, estómago y duodeno, y se complican fácilmente con perforación y hemorragia. El tratamiento de las úlceras de estrés debe ser básicamente profiláctico con el uso parenteral de los ARH<sub>2</sub>, los IBP y el sucralfato.

## ÚLCERA GÁSTRICA

La úlcera gástrica predomina en el sexo masculino en una relación 3:1 y entre los 40 a 60 años de edad. Se localiza con más frecuencia en la curvatura menor del estómago hacia la cara posterior, donde la mucosa es más lisa, delgada y menos vascularizada. La presencia de una úlcera en la curvatura mayor, *fundus* del estómago y en la cara anterior, siempre es sospechosa de malignidad. La úlcera gástrica, a diferencia de la duodenal, en un 5% de los pacientes tiene la posibilidad de ser maligna; la degeneración neoplásica de la úlcera gástrica no está plenamente demostrada.



Una forma de presentarse el cáncer gástrico precoz es el tipo III ulcerado, que obviamente no cicatriza con el tratamiento médico y muchas veces se cataloga como úlcera recurrente.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes se pueden presentar con una variedad de síntomas o permanecer asintomáticos. El dolor abdominal superior es el síntoma principal, los pacientes a menudo describen el dolor como “ardor” o “mordedor”. El tiempo de aparición de los síntomas en relación con las comidas puede discriminar entre la úlcera gástrica y duodenal. La duodenal típicamente genera dolor y malestar 2 a 3 horas después de las comidas o por la noche, y desaparece con las comidas. El clásico dolor de la úlcera gástrica aparece al poco tiempo de la ingesta de alimentos y tienen poco alivio con los antiácidos, se localiza típicamente en el epigastrio, aunque puede localizarse en el cuadrante superior derecho u otras áreas del abdomen; cuando el dolor se agrava y se irradia a la espalda es sugestivo de úlcera de la pared posterior del estómago penetrada y puede generar una pancreatitis aguda. Concomitantemente puede haber distensión abdominal posprandial, plenitud abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, anemia; cuando estos son muy acentuados se debe sospechar de patología maligna. Las úlceras gástricas sangrantes se caracterizan por hematemesis, melenas o episodios de presíncopes; la melena puede ser intermitente o continua; raras veces hay hematoquecia (deposiciones sanguinolentas) o melena por hemorragia masiva de úlceras localizadas en la curvatura menor que erosionan la arteria gástrica izquierda. En pacientes diabéticos que consumen AINE, la úlcera es asintomática y generalmente se descubre por una hemorragia digestiva o la presencia de anemia ferropénica crónica. El examen físico es poco revelador de esta enfermedad, puede apreciarse cierta sensación dolorosa a la palpación del epigastrio. El hemiabdomen superior distendido se observa en el síndrome pilórico, en el cual, el estómago dilatado ofrece el clásico “signo del chapoteo” y visualización de las ondas peristálticas del estómago.

## DIAGNÓSTICO

A pesar que la historia es importante en el diagnóstico, los síntomas dispépticos no son sensibles ni específicos; inclusive, a pesar de una mayor investigación de síntomas dispépticos, solo una pequeña proporción de pacientes con signos y síntomas clásicos tienen úlceras en la endoscopia. La endoscopia con biopsia guiada por cromoscopia es esencial para distinguir y diferenciar las úlceras benignas de las malignas en un 95% de los pacientes. Es necesario insistir en la evaluación histopatológica periódica de las úlceras gástricas, sobre todo en pacientes con sospecha de cáncer gástrico de edad avanzada, rebeldía a la cicatrización y/o presencia de anorexia, pérdida de peso o anemia. De igual manera, el seguimiento de lesiones premalignas como la metaplasia intestinal y la displasia es importante para el diagnóstico precoz del cáncer gástrico.

La radiografía convencional y con doble contraste (gas y bario) ha sido un procedimiento tradicional y útil para el diagnóstico de la úlcera gastroduodenal. Con ella se comprueba la localización del “nicho ulceroso”, imagen de aspecto cónico y pseudodiverticular que no se modifica con los cambios de postura ni con la presión manual. Actualmente solo se utiliza en casos de obstrucción gastroduodenal (síndrome pilórico), sospecha de úlceras penetradas y

para determinar la rigidez universal gástrica en la invasión carcinomatosa difusa del estómago “linitis plástica”. El análisis del pH gástrico ha perdido utilidad, sin embargo, se puede emplear en los siguientes casos:

1. Para demostrar aclorhidria en un paciente con úlcera gástrica.
2. Para diferenciar dos tipos de pacientes con elevación de la gastrina sérica: los que presentan gastritis atrófica con anemia perniciosa y aclorhidria y, aquellos con el síndrome de Zollinger-Ellison, caracterizado por hiperclorhidria. Recordar que los factores que estimulan la secreción ácida del estómago por las células parietales también provocan la liberación del factor intrínseco.
3. Para valorar la eficacia de la cirugía selectiva en pacientes con úlcera duodenal.

En la actualidad es imprescindible la investigación sistemática de *H. Pylori* para el diagnóstico y la respuesta al tratamiento. En vista de que esta bacteria produce la enzima *ureasa* que desdobra la urea en amoníaco y CO<sub>2</sub>, se utilizan estas propiedades para su identificación. La infección por *H. Pylori* afecta a alrededor del 50% de la población mundial y desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la úlcera péptica, por lo que un diagnóstico adecuado y un tratamiento eficaz son esenciales en la práctica clínica. De manera que existen las pruebas de la *ureasa rápida* con el material biopsico y del aliento.

Las muestras de tejido antral se ponen en un gel que contiene urea y un indicador; la presencia de *ureasa* produce un cambio colorimétrico que se detecta en minutos. Mediante la biopsia coloreada con hematoxilina eosina y Giemsa modificada se puede determinar el grado de inflamación de la mucosa gástrica y la densidad de la infección por *H. pylori*. Para identificar el microorganismo también se pueden hacer cultivos, prueba de ELISA para determinar anticuerpos IgG e IgA séricos y la detección de antígenos de *H. pylori* en las heces.

**Prueba del aliento (Pytest).** Tiene una sensibilidad del 98% y especificidad del 99%. El paciente debe estar 6 horas en ayunas, 30 días libre de antibióticos y bismuto; está contraindicada en niños y mujeres embarazadas. Para hacerla se emplea urea marcada con un isótopo no radiactivo, el carbono 13 (<sup>13</sup>C), que al ser desdoblada por hidrólisis de la *ureasa* de la bacteria se libera <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>, que es detectado por un contador de centelleo a través del aliento. En nuestro medio, lecturas altas de esta prueba coinciden con gastritis grave y alta densidad por *H. pylori*; además determina su presencia y actividad, y permiten demostrar su erradicación por el tratamiento.

## ÚLCERA DUODENAL

Es más frecuente que la úlcera gástrica, con un pico de incidencia a los 45 años, y es tradicionalmente similar en ambos sexos. Esta patología aumenta con la edad y se relaciona con la prevalencia de infección por *H. pylori* y el consumo de AINE.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La úlcera duodenal puede ser asintomática, pero generalmente cursa con dolor que sigue un patrón “comida-alivio-dolor”. Comienza por lo común 2 a 3 horas después de la ingesta de alimentos y desaparece con la ingestión de comidas o alcalinos (antiácidos o leche) o al vomitar.

Frecuentemente despierta al paciente en la madrugada. El dolor típico es en el epigastrio o región periumbilical, sordo, con sensación de “hambre y quemadura”. Generalmente no se irradia, pero cuando se ubica en la pared posterior del duodeno y penetra el páncreas, puede irradiarse a la espalda y ser constante. Concomitantemente pueden existir síntomas digestivos inespecíficos: pirosis, llenura posprandial y flatulencia. El cuadro clínico clásico de la úlcera duodenal, dado por periodicidad, ritmicidad, cronicidad y recurrencia, ha cambiado últimamente por el uso generalizado de antisecretores. El riesgo de padecer úlcera péptica por AINE depende de una serie de factores denominados de riesgo: edad superior a 45 años, ambos sexos, historia previa de úlcera péptica, dosis altas o combinación de AINE, corticoesteroides, uso de anticoagulantes y enfermedades concomitantes: diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, cirrosis hepática, EPOC e insuficiencia renal crónica.

## DIAGNÓSTICO

La endoscopia tiene una sensibilidad del 95% a 100%, razón por la cual se recomienda en todo individuo con sospecha de úlcera duodenal. El control endoscópico rutinario no es tan necesario debido a que la clínica orienta a la curación, y además no existe la posibilidad de malignización. Se debe repetir en pacientes con úlceras crónicas cuando se plantee la cirugía o sean rebeldes al tratamiento médico por neoplasias malignas infiltradas de órganos vecinos (páncreas, vías biliares).

## TRATAMIENTO

Los objetivos más importantes del tratamiento de la úlcera péptica son aliviar el dolor, acelerar la cicatrización, evitar las complicaciones y prevenir las recurrencias. La erradicación de *H. pylori* cura la mayoría de las úlceras gastroduodenales. Cuando no se ofrecen tratamientos efectivos para *H. pylori* o se suspenden inoportunamente, se producen recaídas en un 60% a 80% a los 6 meses, y 80% a 100% al año. Cuando se sospeche malignidad de una úlcera gástrica se recomienda el control estricto con endoscopia y biopsia a los dos meses después de haber iniciado el tratamiento; si no ha cicatrizado en un 90% se debe practicar de nuevo la biopsia guiada con cromoscopia. En caso de ser positivas para adenocarcinoma gástrico se debe practicar la resección endoscópica o el tratamiento quirúrgico. Los elementos fundamentales del tratamiento de la úlcera péptica son la farmacoterapia, dieta, control psicossomático, tratamiento de las complicaciones y cirugía.

### Tratamiento farmacológico

Se basa en el siguiente esquema:

1. **Neutralizantes.** Neutralizan la acidez gástrica (antiácidos, sucralfato y magaldrato).
2. **Antisecretores.** Son medicamentos que inhiben la secreción ácida del estómago. Muchos pacientes los requieren por tiempo indefinido. Estos son:
  - Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina: cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina.
  - Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol y rabeprazol.

3. **Antisecretores y citoprotectores.** Inhiben la estimulación de las células parietales y protegen la mucosa gástrica como el misoprostol; este se debe usar en pacientes con factores de riesgo o que no toleren los AINE.
4. **Citoprotectores.** Son medicamentos que aumentan la defensa de la mucosa: sucralfato y el bismuto coloidal (subsalicilato de bismuto).
5. **Antimicrobianos.** Se emplean combinados con los inhibidores de la secreción ácida para erradicar *H. pylori*. Hoy día, los mejores resultados se han obtenido con el uso de amoxicilina, furazolidona, quinolonas y tinidazol.
6. **Sedantes.** Son útiles en pacientes hiperquinéticos, angustiados o agitados. Se recomiendan los sedantes suaves y a dosis bajas, como las benzodiazepinas (alprazolam) y la trifluoperazina.

**Antiácidos.** Son fármacos que reaccionan con el ácido clorhídrico formando una sal y agua, lo que determina una reducción de la acidez del contenido gástrico, además inactivan la pepsina, quelan las sales biliares y tienen efectos citoprotectores. La dosis más común y efectiva es de 30 mL administrados 1 a 3 horas después de las comidas. La administración de antiácidos apunta a mantener el pH gástrico entre 3,5 y 7 resulta en una disminución significativa de la úlcera asociada al estrés. Aunque los antiácidos han demostrado ser útiles en la úlcera péptica y de estrés, su uso ha caído considerablemente, por haber sido sustituidos por los inhibidores de la secreción ácida del estómago, de mayor versatilidad, eficacia, mínimos efectos adversos y escasa interacción con otros medicamentos. Su utilidad máxima ha quedado para la dispepsia no ulcerosa, la pirosis ocasional (transgresiones dietéticas y alcohol) y la dispepsia de los ancianos.

Para la elección de un antiácido deben tenerse en cuenta las siguientes condiciones: una máxima capacidad neutralizante, que no produzca diarrea o constipación, conocer la cantidad de sodio que posee, que sea de bajo costo, sabor agradable y preferiblemente en presentaciones líquidas, pues esta forma se disuelve fácilmente y ejercen un efecto neutralizante rápido. La capacidad *buffer* “amortiguadora” de un antiácido se expresa en mEq de HCL neutralizado por 1 mL de antiácido, o también el volumen de antiácido necesario para neutralizar 140 mEq de ácido. En la práctica médica, ese volumen varía generalmente entre 30 y 40 mL por dosis. El magaldrato en gel se usa de 1 o 2 sobres o 10 mL de agua dos o tres veces al día.

El antiácido de elección es una mezcla de hidróxido de aluminio y magnesio. La diarrea se produce por el contenido de hidróxido de magnesio y la constipación por el hidróxido de aluminio; en caso de diarrea por los preparados que combinan el magnesio y el aluminio se recomienda usar solamente el hidróxido de aluminio. En situaciones de insuficiencia renal crónica se aconseja el hidróxido de aluminio, que al unirse al fosfato de la dieta previene su absorción y, por consiguiente, la hiperfosfatemia asociada a la insuficiencia renal crónica. También se puede usar como alternativa el carbonato de calcio. Recordar que los preparados de hidróxido de magnesio pueden conducir a una hipermagnesemia, por lo que no se deben usar en enfermos renales y el aluminio contribuye a la osteoporosis.

**Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina.** Aunque son medicamentos de primera línea en el tratamiento de la úlcera péptica, han sido reemplazados por las bondades de los IBP. La superficie de las células parietales de la mucosa gástrica contiene receptores de histamina

(H<sub>2</sub>) que promueven la secreción ácida, de tal manera que la estimulación de estos receptores con histamina conduce a la secreción del ácido clorhídrico. Estos fármacos, al unirse competitivamente a los receptores H<sub>2</sub>, disminuyen la secreción ácida del estómago en un 50% a 75%, durante un período de 4 a 5 horas. Son absorbidos por el intestino delgado y no tienen efecto sobre el vaciamiento gástrico.

La cimetidina inhibe el citocromo p450, por lo que aumenta los niveles séricos de medicamentos metabolizados por este sistema microsomal como: warfarina sódica, sulfonilureas, sildenafilo, propranolol, calcioantagonistas, teofilinas, difenilhidantoína, carbamazepina, diazepam y lidocaína. Cuando se usan por 4 a 6 semanas, generalmente no producen complicaciones de importancia, pero por tiempo prolongado se ha observado una acción antiandrogénica (ginecomastia, galactorrea, atrofia testicular, oligospermia y disfunción eréctil); además neutropenia, trombocitopenia, insuficiencia renal, cefalea, confusión mental, constipación o diarrea. A pesar de estos efectos, muchas veces es necesario prolongarla por varios meses a dosis bajas para evitar la recurrencia de la enfermedad. Las nuevas generaciones de estos medicamentos carecen de estos efectos adversos, por lo que se pueden usar por tiempo prolongado. La ranitidina tiene una duración y una potencia 6 veces mayor que la cimetidina, aunque no hay diferencias significativas en cuanto a curación y recidivas. Los efectos antiandrogénicos de la ranitidina son menores y no retardan el metabolismo microsomal hepático de fármacos como la warfarina sódica y el diazepam. La famotidina es 20 a 160 veces más potente que la cimetidina, y 3 a 20 más que la ranitidina; el efecto dura hasta 24 horas con 40 mg VO en la noche, aunque se han obtenido excelentes resultados con 20 mg c/12 h VO; no tiene efectos antiandrogénicos y no interfiere con otros medicamentos, como lo hace la cimetidina; se ha asociado a anemia aplásica (1:10.000).

La dosis recomendada de cimetidina es de 200 mg después de cada comida y 400 mg al acostarse, o 400 mg c/12 h o una sola dosis de 800 mg en las noches por 4 a 6 semanas; en casos graves, 200 mg IV c/4 a 6 h IV. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis se debe reducir al 50%. El tratamiento prolongado, y a dosis bajas, se reserva para casos que recidiven o en pacientes con problemas médicos que contraindiquen la cirugía. Personas que tengan dificultad para desayunar, hiperactivos durante las primeras horas del día, es recomendable una dosis cada 12 horas. La dosis de ranitidina es de 150 mg VO c/12 h VO, o 300 mg al acostarse, o 50 mg IV o IM c/6 a 8 h. La famotidina es de 20 mg VO c/12 h o 40 mg en las noches, o 20 mg c/12 horas IV y la nizatidina, 150 mg VO c/12 h.

**Inhibidores de la bomba de protones.** Los IBP son benzimidazoles que se unen e inactivan irreversiblemente la bomba de protones (*H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa*), localizada en la célula parietal; que es el paso final de la secreción de ácido a la luz gástrica durante la expulsión de H<sup>+</sup> y su intercambio por K. Tienen un efecto antisecretor que dura de 24 a 72 horas. Se absorben en el intestino delgado, aunque son destruidos por el jugo gástrico, razón por la que se administran con cubierta entérica. Producen una curación de la úlcera gástrica en un 90% a 100% en 4 semanas, y son más efectivos que los antiácidos y los bloqueadores H<sub>2</sub>. La dosis de omeprazol es de 20 mg dos veces al día o 40 mg/diarios; lansoprazol 30 mg VO al día o 15 mg dos veces al día; pantoprazol 20 mg VO dos veces al día o 40 mg diarios; esomeprazol 40 mg/día VO y rabeprazol, 20 mg/día VO o 10 mg dos veces al día. El pantoprazol no tiene interacción con otros medicamentos y no requiere ajustar la dosis en la insuficiencia renal y hepatopatías crónicas.

Existen diferentes presentaciones galénicas de IBP que intentan mejorar su biodisponibilidad y versatilidad para su uso.

**Misoprostol.** Es un análogo de la prostaglandina E1 que inhibe la secreción del ácido gástrico; además, inhibe la *adenilciclasa*, un mediador en la acción de la histamina; es un citoprotector que aumenta la resistencia de la mucosa a las noxas. Es tan efectivo como la cimetidina en la cicatrización de la úlcera péptica. Se usa a la dosis de 200 µg antes de cada comida, y al acostarse (total en 24 horas 800 µg). Es el medicamento de elección cuando se usa AINE porque estos inhiben la síntesis de la de la prostaglandina protectora. Tiene propiedades abortivas aprobada por la FDA, por lo que ha sido restringido como citoprotector.

**Sucralfato.** Es un disacárido sulfatado que al unirse al tejido necrótico de la úlcera la protege del ácido, pepsina y sales biliares. Es efectivo y seguro en el tratamiento de la úlcera duodenal. El sucralfato no se absorbe en el intestino y por lo tanto tiene pocos efectos adversos. La dosis es de 1 g 30 a 60 minutos antes de las comidas y al acostarse, por 4 a 6 semanas.

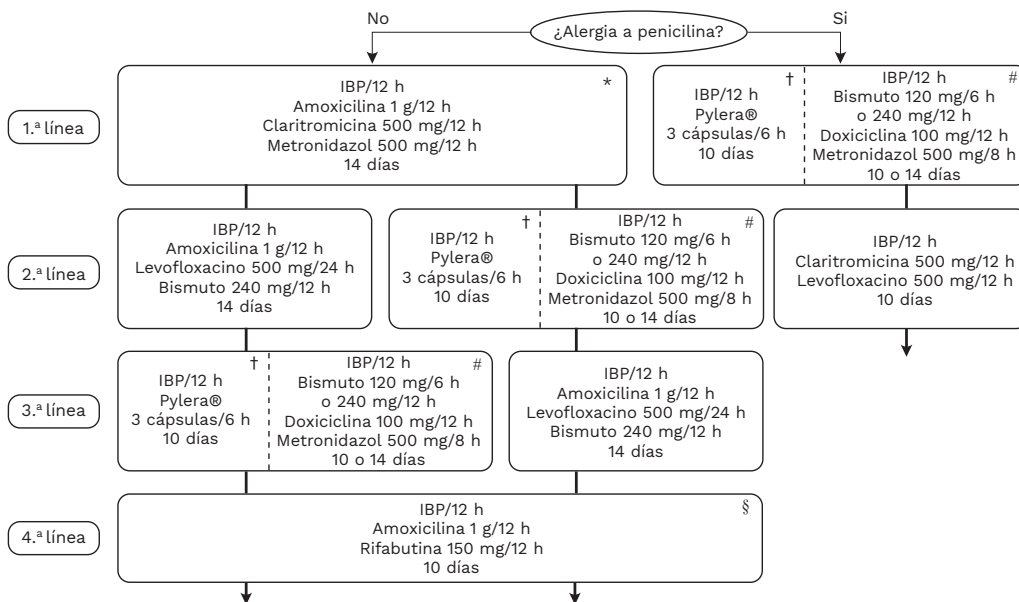
**Subsalicilato de bismuto.** Es un medicamento de reserva cuando se sospecha resistencia de *H. pylori*. Aumenta la producción de moco y prostaglandinas, inhibe la pepsina y se adhiere a las paredes de la úlcera. Actúa tópicamente como un agente antimicrobiano contra *H. pylori* por alterar su membrana celular y tener actividad proteolítica; además, interfiere con la adhesión del microorganismo al epitelio gástrico e inhibe la ureasa y fosfolipasa. El efecto antibacteriano del bismuto dura dos horas, por lo que se requiere usarlo con frecuencia y es tan efectivo como los ARH<sub>2</sub>. La dosis de subsalicilato de bismuto es de 524 mg VO cuatro veces al día (antes de cada comida y al acostarse) y la de subcitrate de bismuto de 120 mg VO cuatro veces al día.

**Antimicrobianos.** Se emplean combinados con los antiseoretos para erradicar *H. Pylori*. En nuestro medio, las cepas de este microorganismo son resistentes al metronidazol y claritromicina, por lo que el esquema más usado y aceptado en Latinoamérica se describe a continuación:

- Amoxicilina-clavulanato, 875 mg o amoxicilina, 1 g c/12 h VO; furazolidona, 100 mg c/12 h VO (se puede sustituir por claritromicina, 500 mg c/12 h); más IBP VO dos veces diarias (omeprazol 20 mg; lansoprazol 30, esomeprazol 40 mg o rabeprazol 20 mg). Al día siguiente de finalizado el tratamiento de 10-14 días, algunos autores recomiendan tinidazol 2 g VO una dosis en una sola toma. En caso de sospechar resistencia de *H. pylori* se debe indicar cura cuádruple VO por 10-14 días: subsalicilato de bismuto 524 mg tres veces al día; amoxicilina-clavulanato 875 mg o amoxicilina, 1 g c/12 h VO; levofloxacin 500 mg/día VO (esta se puede sustituir por la tetraciclina, 500 mg c/6 h o metronidazol, 500 mg c/8 h) e IBP a la misma dosis. Si persiste resistencia a estas combinaciones es recomendable el cultivo y antibiograma del microorganismo (FIG. 15).

## Medidas dietéticas

Se tiene establecido que la cicatrización y curación de la úlcera péptica depende fundamentalmente del tratamiento farmacológico, particularmente de la erradicación de *H. pylori*. Sin embargo, una alimentación sana y los cambios de conducta (alcohol, cigarrillo y transgresiones dietéticas) contribuyen al alivio de los síntomas de estos pacientes. No existen evidencias claras de que ciertos alimentos afecten los pacientes con úlcera péptica; sin embargo, estos

FIG. 15. Algoritmo para el tratamiento inicial y de rescate de la infección por *H. pylori*.

H: horas; IBP: inhibidor de la bomba de protones. \* La terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) podría ser una alternativa como tratamiento erradicador de primera línea, una vez que su eficacia sea confirmada en nuestro medio. † Pylera® cápsula (bismuto, metronidazol y tetraciclina). # La tetraciclina clorhidrato/hidrocloruro se puede reemplazar por doxiciclina (100 mg c/12 h); aunque no está confirmada su equivalencia terapéutica. § Rifabutina, es una rifamicina que amerita ser reevaluada para erradicar la infección.

deben suprimirse ante una exacerbación del dolor. En líneas generales es recomendable hacer tres comidas diarias básicas sin excederse en cantidad, y añadir alimentos suaves en pequeña cantidad a la media mañana, media tarde y al acostarse. No debe salirse de casa sin tomar el desayuno; comer despacio y masticar bien los alimentos.

**Deben evitarse.** Grasas de origen animal, alimentos y bebidas exageradamente fríos o calientes, duros o muy condimentados. Igualmente se deben evitar café, AINE, bebidas gaseosas, embutidos, carnes ahumadas y fritas, picantes, encurtidos, vinagre, alimentos ácidos, quesos madurados, hortalizas crudas, cebolla, rábano, pepino, nueces y papas fritas. Pueden permitirse; frutas maduras como bananas, patilla, melón, lechosa, mangos; leche descremada, quesos frescos, café descafeinado, té, arroz, pasta, pan blanco, galletas, mantequilla, requesón, huevos, sopas de crema, carne molida, pollo, pescado fresco, hortalizas cocidas como coliflor, zanahoria, papas cocidas o en puré, flan, dulce de gelatina, *corn flakes* y compotas de frutas.

**Tratamiento psicossomático.** No hay duda de que algunos pacientes con úlcera péptica tienen una personalidad *sui generis*. Muchos de ellos son del tipo A, en ellos predomina la angustia, la soberbia, la ambición económica desmedida, una inconformidad ilimitada, hiperquinesia y hábitos socioculturales exagerados como la glotonería y el consumo desmedido de café, alcohol, tabaco y AINE. Si bien es verdad que el tratamiento farmacológico alivia y acelera la cicatrización de la úlcera péptica, es la modificación del patrón de vida, el factor básico sobresaliente en la atención médica de estos pacientes.



## Tratamiento de las complicaciones de la úlcera péptica

**Hemorragia digestiva.** Es la complicación más frecuente de la úlcera péptica; el 80% cede espontáneamente. En la hemorragia masiva, el paso inicial es administrar IBP endovenoso y corregir la volemia y la anemia con cristaloides y sangre fresca respectivamente. Controlar los trastornos de la coagulación como la trombocitopenia mediante concentrado de plaquetas y la prolongación del tiempo de protrombina, con vitamina K<sub>1</sub> o plasma fresco congelado. La supresión inmediata del ácido con los IBP es el principio farmacológico más importante para el manejo de las úlceras sangrantes; al reducir la acidez gástrica, mejora la hemostasia primaria porque disminuye la actividad de la pepsina en un ambiente más alcalino; recordar que la pepsina antagoniza los procesos hemostáticos debido a la degradación del coágulo de fibrina. Al disminuir la producción de ácido y mantener un pH por encima de 6, la pepsina es notablemente menos activa. La dosis de pantoprazol y/o omeprazol es de 80 mg en bolo, seguido de 8 mg/h en infusión continua, por 72 horas; si a las 72 horas no hay evidencia de resangrado se continúan por vía oral.

**Terapia endoscópica.** La evaluación endoscópica inicial clasifica los pacientes en alto o bajo riesgo de sangrado según la presencia o no de ciertos estigmas: sangrado activo, pulsátil o en capa (90% riesgo de resangrado); vaso sanguíneo visible (50% riesgo de resangrado) y coágulo fresco (30% riesgo de sangrado). En ausencia de estos estigmas, el paciente puede ser dado de alta en las próximas 48 horas. Si estos permanecen se requiere la endoterapia con cualquiera de las siguientes alternativas:

- **Epinefrina al 1:10.000.** Esta produce vasoconstricción del vaso sangrante.
- **Alcohol absoluto.** Se administran alícuotas de 0,5 a 4 mL. Existe el riesgo de producir perforación, particularmente en la úlcera duodenal.
- **Terapia térmica.** El objetivo es cauterizar el vaso sangrante con sonda caliente, coagulación bipolar, argón plasma o *hemoclips*. La combinación de epinefrina con terapia térmica y/o *hemoclips* es superior a la sola inyección de epinefrina y/o alcohol.

## Tratamiento quirúrgico de la úlcera péptica

**Indicación quirúrgica de emergencia.** 5% de las úlceras sangrantes requiere cirugía; el procedimiento quirúrgico de emergencia se enfoca a la sutura de la úlcera para alcanzar la hemostasis y corregir la perforación. La indicación para cirugía urgente incluye:

1. Falla para lograr la hemostasis por vía endoscópica.
2. Sangrado recurrente a pesar de los intentos endoscópicos (muchos recomiendan la cirugía después de 2 intentos endoscópicos fallidos).
3. Perforación a la cavidad peritoneal.

**Indicación quirúrgica electiva de la úlcera duodenal.** Con el uso de los IBP y el tratamiento para erradicar la infección por *H. pylori*, la cirugía para la úlcera duodenal es cada día menos frecuente. Las indicaciones quirúrgicas son las úlceras refractarias al tratamiento médico, la intolerancia a la medicación, el rechazo al tratamiento médico y el síndrome pilórico. A continuación, se describen los diferentes tipos de cirugía:

**Vagotomía.** Incluye la resección del nervio vago (vagotomía troncular), que elimina la estimulación autonómica de las células parietales, lo cual conduce a la atonía gástrica y la estasis en más del 20% de los pacientes. Para evitar estas complicaciones es necesario hacer drenaje pilórico (piloroplastia) y colecistectomía. La vagotomía troncular ha sido sustituida por la selectiva y la supraselectiva.

1. **Vagotomía selectiva.** Preserva las ramas celíaca y hepática del nervio vago, hecho que disminuye la incidencia de la atonía gástrica. La piloroplastia también es esencial en este procedimiento quirúrgico.
2. **Vagotomía supraselectiva.** Se seccionan solo las ramas proximales de los nervios anteriores y posteriores de Latarjet, hecho que denerva la masa de células parietales y conserva los nervios de la región piloro-antral.
3. **Gastrectomía subtotal con reconstrucción: Billroth I (gastroduodenostomía) o Billroth II (gastroyeyunoanastomosis).** Se usa en las recidivas posvagotomía.
4. **Vagotomía troncular con antrectomía y reconstrucción Billroth I o II.** Se usa para el síndrome pilórico. La reconstrucción en “Y” de Roux evita el síndrome de Dumping.

**Indicación quirúrgica electiva de la úlcera gástrica.** Síndrome pilórico, úlceras gigantes, malignas y úlceras gástricas complicadas con fístulas gastrocolónicas. Los tipos de cirugía son:

1. Gastrectomía subtotal con reconstrucción Billroth I, Billroth II y/o reconstrucción en “Y” de Roux.
2. Gastrectomía del 95% o total. Se usa para úlceras gigantes ubicada en el cuerpo y *fundus*.

En la cirugía gastroduodenal pueden presentarse complicaciones como el síndrome de Dumping, diarrea, malabsorción y deficiencia de nutrientes. El *síndrome de Dumping* tiene una incidencia del 10% y se debe al vaciamiento rápido del estómago. El paciente presenta plenitud posprandial, distensión y dolor abdominal, vómitos, borborismos, mareos, fatiga, somnolencia, palpitaciones, diaforesis y pérdida de peso. Para controlarlo se indica la toma de alimentos en forma frecuente y poco abundante (5 a 6 veces al día), pobres en carbohidratos y con alto contenido proteico; se deben evitar las comidas muy frías o calientes y no tomar líquidos con los alimentos. A veces son útiles los anticolinérgicos.

La diarrea se presenta en el 7% a 25% de los casos; resulta eficaz la suspensión de productos lácteos y cafeína. El síndrome de malabsorción se debe a una alteración de la velocidad del vaciamiento gástrico, a la mezcla inadecuada de los alimentos con los jugos gastrointestinales y al crecimiento bacteriano. Se suele tratar con antibióticos de amplio espectro como las tetraciclinas, y corrección quirúrgica de ser necesaria. La deficiencia de nutrientes está comprendida básicamente por las vitaminas B<sub>12</sub> y D, hierro, ácido fólico y calcio, elementos que se deben complementar en el tratamiento de estos pacientes.

## Bibliografía

Ayoub F, Khullar V, Banerjee D, et al. Once versus twice-daily oral proton pump inhibitor therapy for prevention of peptic ulcer rebleeding: A propensity score-matched analysis. *Gastroenterology Res.* 2018 Jun;11(3):200-206. doi: 10.14740/gr1011w.

- Clarke K, Adler N, Agrawal D, Bhakta D, Sata SS. Indications for the use of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis and peptic ulcer bleeding in hospitalized patients. *Am J Med.* 2022 Mar; 135(3): 313-317.
- Cover T, Blaser M. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1863.
- Ching CK, Lam SK. Antiacid. Indications and limitations. *Drugs.* 2017; 47:305-17.
- Drugs for GERD and peptic ulcer disease. *Med Lett Drugs Ther.* 2022 Apr 4; 64(1647): 49-56.
- Farreras. Rozman. *Medicina Interna.* 17ª edición. Volumen I. Elsevier: España; 2019.
- Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol.* 2013; 36: 340-74.
- Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboah A, Gralnek IM. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease. *Am J Med.* 2019 Apr; 132(4): 447-456.
- Kempnich JW, Sirinek KR. Acid peptic disease. *Surg Clin North Am.* 2018 Oct; 98(5): 933-94.
- Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4(7): 860-865.
- Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2017 Aug 5; 390(10094): 613-624.
- Lanza F. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 728-734.
- Lo CC, Hsu PI, Lo GH, et al. Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63(6): 767-773.
- López-Góngora S, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Sanchez-Delgado J, et al. Systematic review: Third-line susceptibility guided treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Ther Adv Gastroenterol.* 2015; 70: 2447-55.
- Metz D, Jensen R. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1469-1473.
- NICE (2014a) Enfermedad por reflujo gastroesofágico y dispepsia en adultos: Investigación y gestión. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/cg184/resources/gastrooesophageal-refluxdiseaseand-dyspepsia-in-adults-investigation-and-managementpdf-35109812699845](http://www.nice.org.uk/guidance/cg184/resources/gastrooesophageal-refluxdiseaseand-dyspepsia-in-adults-investigation-and-managementpdf-35109812699845) (evaluado el 25 de agosto de 2020).
- Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: Expert review. *Gastroenterology.* 2022 Apr; 162(4): 1334-1342.
- Wilkins T, Wheeler B, Carpenter M. Upper gastrointestinal bleeding in adults: Evaluation and management. *Am Fam Physician.* 2020 Mar 1; 101(5): 294-300.

## CAPÍTULO 23

# SÍNDROME DIARREICO

FRANCIA MOY DE S, AMADOR E. GUZMÁN-AINAGAS

### INTRODUCCIÓN

La diarrea se define como la presencia de 3 o más deposiciones en 24 horas y de consistencia disminuida; generalmente, el enfermo se queja de un aumento en el número de las evacuaciones con sensación de urgencia y consistencia líquida. También se define como el incremento del peso de la materia fecal superior a 200 g en 24 horas. La diarrea puede ser aguda (menos de 14 días), subaguda o persistente (se inicia en forma aguda y se prolonga por más de 14 días) y crónica (más de un mes). El hábito intestinal depende de la capacidad de absorción, secreción, motilidad y permeabilidad del intestino; la alteración de estas funciones puede ocasionar diarrea, fundamentalmente por cuatro mecanismos: secretores, inflamatorios, motilidad y osmóticos.

**Diarrea secretora.** Es la causa más frecuente de diarrea, generalmente es aguda, cursa con dolor abdominal leve y sin leucocitos en las heces. Se debe a una disminución de la capacidad absorbente o de un aumento de la secreción intestinal, como ocurre en el cólera, infección por *Escherichia coli* enterotoxigénica o tumores secretantes de péptidos intestinales vasoactivos. Se trata de una diarrea acuosa y los síntomas suelen prolongarse al menos por 48-72 horas, a pesar de suprimir la ingesta de alimentos.

**Diarrea infamatoria por alteración de la mucosa.** Generalmente es disenteriforme, cursa con fiebre, tenesmo y cólicos abdominales acentuados. El examen de heces revela sangre y leucocitos, y la biopsia de la mucosa intestinal, lesiones inflamatorias. La alteración de la mucosa disminuye la absorción de carbohidratos, que promueven la liberación de líquidos hacia la luz intestinal. Son ejemplos las diarreas inducidas por gérmenes enteroinvasivos (gastroenteritis vírica que incluye el VIH, sobrecrecimiento bacteriano e infección parasitaria), enfermedad inflamatoria intestinal, colitis isquémica y la enterocolitis crónica por radioterapia.

**Diarrea por alteración de la motilidad.** Es consecuencia de un aumento funcional del peristaltismo intestinal. El desorden más común es el síndrome de intestino irritable. Menos frecuentemente se puede observar en el hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo 2 avanzada (asociada a neuropatía, nefropatía y retinopatía), resección de la válvula ileocecal, uso de fármacos colinérgicos, cafeína o estrés. Ocasionalmente puede ocurrir una diarrea paradójica en caso de impacción fecal o tumor obstructivo con el consiguiente flujo de líquido alrededor de las heces impactadas o, por la obstrucción.

**Diarrea osmótica.** Se debe a la presencia de sustancias no absorbibles en la luz intestinal, donde al ejercer su actividad osmótica interfieren con la absorción de agua y su mayor paso al colon. Se incluyen en esta causa los catárticos osmóticos (sorbitol, hidróxido de magnesio) y la deficiencia de *lactasa* que, al no hidrolizar la lactosa, esta actúa como un osmótico intestinal. También puede resultar de la ingestión crónica de ciertos dulces, caramelos, gomas de mascar y alimentos endulzados con azúcares fermentables y no absorbibles como sorbitol o fructosa. Otros ejemplos son la insuficiencia pancreática exocrina, el vaciamiento rápido posgastrectomía y una superficie de absorción reducida (resección o *bypass* intestinal). Los pacientes refieren meteorismo y el carácter frecuentemente explosivo de sus deposiciones. Es característico de la diarrea osmótica que se calma con el ayuno.

## DIAGNÓSTICO

La historia clínica es sumamente importante para llegar al diagnóstico etiológico de las diarreas; hacer hincapié en su comienzo (súbito o gradual) y en la duración. Precisar la frecuencia y naturaleza de las evacuaciones (acuosas, sanguinolentas o mucosas). Las diarreas sanguinolentas, comúnmente se deben a shigelosis, salmonelosis, amebiasis, enteritis grave por *Campylobacter* y colitis ulcerosa; y son raras en la infección por *Clostridium difficile*. Las diarreas agudas acuosas son características del cólera o infección por *E. coli* enterotoxigénica. Averiguar si hay otros casos de diarrea en el hogar o en otras personas que hayan compartido los mismos alimentos. Detallar la naturaleza de los alimentos recientemente ingeridos. Interrogar sobre síntomas concomitantes tales como debilidad importante, fiebre, vómitos o dolor cólico abdominal. También averiguar acerca de hospitalizaciones recientes, viajes en los últimos 3 meses y uso de medicamentos, especialmente antibióticos, en las últimas 6 semanas. Al examen físico es importante evaluar el grado de deshidratación, lo cual incluye el estado mental del paciente, frecuencia cardíaca, temperatura e hipotensión ortostática. Examinar cuidadosamente el abdomen y buscar signos extraabdominales como exantema o artropatías. Los exámenes usados para el diagnóstico de un síndrome diarreico se orientan según el cuadro clínico y los antecedentes epidemiológicos del paciente:

1. **Hemograma básico:** química sanguínea y electrolitos.
2. **Examen de heces.** La presencia de leucocitos habla a favor de una infección por bacterias invasivas o una colitis no infecciosa como una reactivación o crisis de una rectocolitis inflamatoria. Es útil el análisis microscópico de las heces en búsqueda de huevos y parásitos, cultivos ordinarios y especializados para el aislamiento de microorganismos y determinación de serotipos. El coprocultivo es recomendado cuando se sospeche *Shigellas*, *Salmonellas* y *Campylobacter*, particularmente si hay diarrea disenteriforme, manifestaciones sistémicas y fiebre mayor de 38 °C. Determinación de la toxina de *Clostridium difficile* en las heces, en casos seleccionados y pacientes hospitalizados.
3. **Hemocultivo:** si el paciente está febril, séptico y/o inmunodeprimido.
4. **Radiografía simple del abdomen:** si hay dolor abdominal y distensión acentuada.
5. **Gastroduodenoscopia y colonoscopia:** con toma de biopsias duodenal y, en el colon biopsias segmentarias, aun en mucosa sana, como parte del estudio de una diarrea cró-

- nica; además, estudios radiológicos de las vías digestivas. Está indicada en pacientes con sangrado rectal, heces disintéricas y tenesmo de 3-4 días de evolución, que permanezcan sin diagnóstico luego de, que el examen minucioso de las heces no oriente el diagnóstico.
6. **Ultrasonido abdominal:** para detectar problemas vesiculares y pancreáticos en casos seleccionados.
  7. **Tomografía del abdomen y pelvis:** con contraste oral y endovenoso, sobre todo en pacientes con dolor abdominal y clínica de diarrea aguda con sangrado rectal, por enfermedad diverticular complicada con diverticulitis, donde los estudios de exploración digestiva están contraindicados.
  8. **Si se sospecha un síndrome de malabsorción intestinal:** se deben pedir los siguientes exámenes: cuantificar las grasas en las heces (VR= <de 6 g en 24 horas); absorción de la D-Xilosa (la administración de 25 g de D-Xilosa VO, deben eliminarse 4,5 g por la orina a las 5 horas); prueba de Schilling para determinar la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> y biopsia del intestino delgado.

## DIARREAS AGUDAS

Son las más comunes, particularmente en la edad pediátrica y ancianidad; lo más frecuente es que la diarrea dure menos de 2 semanas y generalmente lleva a una deshidratación importante, por lo que debe tratarse enérgicamente. Cualquier medicamento puede causar diarrea, por lo que debe obtenerse una cuidadosa historia de las medicinas que toma el paciente. También hay que tener en cuenta el uso de champiñones, cafeína, medicinas “naturistas”, suplementos nutricionales, insecticidas organofosforados y arsénico. Generalmente, la diarrea comienza a los pocos días de iniciado el medicamento o de aumentar sus dosis, y cede al suspenderlo.

Los microorganismos responsables de producir diarrea aguda pueden, por una parte, invadir y destruir las células de la superficie absorbente de las vellosidades del intestino delgado proximal. Estas vellosidades descubiertas no elaboran suficiente *lactasa* para hidrolizar la lactosa de los alimentos en sus componentes absorbibles, de tal manera que la lactosa pasa directamente al íleon terminal, en donde produce aumento de la carga osmótica, distensión de las paredes intestinales y aumento del peristaltismo. En el colon, la lactosa es fermentada por las bacterias intestinales con aumento de la producción de ácido láctico, ácidos grasos de cadena corta, CO<sub>2</sub> e hidrógeno y, como consecuencia se produce una clásica diarrea acuosa por lesión de la mucosa, con pérdida de bicarbonato y, secundariamente, una acidosis metabólica. Por otra parte, los microorganismos pueden producir enterotoxinas que se adhieren a las células absorbentes (enterocitos) de las vellosidades intestinales, en donde estimulan la actividad de la *adenilciclase* que favorece la conversión de ATP a AMP cíclico; este altera la permeabilidad celular, disminuye la absorción de sodio y aumenta la secreción de agua y electrolitos con la presencia de una típica diarrea secretora acuosa.

### Diarreas agudas víricas

La gastroenteritis vírica es la causa más común de diarreas agudas. Afecta preferentemente a niños y adultos jóvenes, tiene un período de incubación, generalmente de 1 a 3 días. Los agentes

más comunes son los *rotavirus*, resistentes a altas temperaturas, al pH ácido, cloro y detergentes; pero son destruidos por el alcohol etílico de 70°. Es una de las causas de la “diarrea del viajero” y esporádicamente diarreas del adulto; generalmente duran de 5 a 7 días. Otro virus es el *Norwalk*, pequeña partícula de 27 nm causante de brotes comunitarios; la transmisión es por vía fecal-oral a través de alimentos, agua o fomites contaminados; las deposiciones son acuosas, sin sangre, pus o moco, y se presentan con fiebre súbita, mialgias, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, cólicos abdominales y, ocasionalmente, faringitis. Su cuadro clínico dura 1 o 2 días. Otros virus menos frecuentes son *Adenovirus entérico*, *Astrovirus* y *Coronavirus entérico*.

Como manifestación no frecuente de gastroenteritis o diarrea aguda, ha sido durante la pandemia de infección por SARS-CoV-2. Se ha determinado por la OMS, como una manifestación asociada, que suele presentarse en la fase prodrómica de la infección, de la variante Ómicron.

El tratamiento de las diarreas víricas consiste en la rehidratación oral o parenteral, según la tolerancia y el estado de deshidratación: jugos de frutas, refrescos carbonatados (gaseosas) y sopas licuadas que, en líneas generales, aporten glucosa, sodio y potasio. Hay que evitar la leche o sus derivados porque la diarrea puede asociarse a deficiencia transitoria de *lactasa*. Se recomienda la solución salina 0,9%, por vía parenteral con suplemento de potasio y bicarbonato, más el uso de antieméticos como metoclopramida; en caso necesario el ondansetrón. Se aconseja el uso de subsalicilato de bismuto, que reduce el número de deposiciones, las náuseas y los cólicos abdominales, y además, estimula la reabsorción de sodio y agua, se une a las enterotoxinas y tiene un efecto antimicrobiano directo; es seguro y confiable para aliviar el “síntoma diarrea” de cualquier etiología; la dosis es de 262 mg (15 mL) cada 4 a 6 horas.

### Diarreas agudas por bacterias invasivas

Se transmiten por el agua y los alimentos contaminados. La presentación de los pacientes con diarrea aguda de origen bacteriano puede ser clínicamente indistinguible de las otras etiologías, de modo que la decisión de administrar antibióticos empíricamente, debe ser cuidadosamente ponderado, pues entre otros efectos, se predispone a una colitis por *C. difficile*. En la práctica clínica se inicia el tratamiento empírico con ciprofloxacino, 500 mg VO c/12 h por 5 días; esta quinolona es sumamente útil para la mayoría de las diarreas causadas por bacterias invasivas; se combina con el tratamiento antidiarreico, como el subsalicilato de bismuto y los derivados opiáceos como, loperamida o difenoxilato, que disminuyen el tiempo del tránsito intestinal y poseen un efecto proabsortivo y antisecretor del intestino. El examen de heces revela predominio de polimorfonucleares. Entre los microorganismos más frecuentes se destacan:

***Escherichia coli***. Es uno de los agentes más comunes en la “diarrea del viajero”. Se multiplica en el colon, en donde produce una colitis con alteración del transporte del agua y electrolitos; también produce enterotoxinas. El tratamiento consiste en rehidratación y el uso de ciprofloxacino o el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ), 160 mg del componente TMP VO dos veces al día por 5 a 7 días, o rifaximina, 400 mg c/12 horas durante 7 días.

***Shigella***. Las infecciones más frecuentes causadas por estos bacilos gramnegativos son *S. sonnei*, *S. flexneri* y *S. boydii*; pero el cuadro más grave se debe a *S. dysenteriae*. Se produce una disentería (deposiciones con sangre, pus y moco) por invasión de la región rectosigmoidea;



además, fiebre alta, cólicos abdominales y tenesmo rectal. El tratamiento de elección es la combinación TMP-SMZ (como para *E. Coli*), o ciprofloxacino. En vista de que las *Shigella* producen una toxina que invade las células epiteliales del intestino, no se recomiendan los antidiarreicos como el difenoxilato porque disminuyen la motilidad intestinal y evitan la eliminación del microorganismo por las heces. Igualmente, la combinación caolín-pectina, tampoco tiene efecto favorecedor sobre la diarrea. El subsalicilato de bismuto es el medicamento más recomendable cuando se sospecha la presencia de microorganismos enteroinvasivos (*Salmonellas*, *Shigella*, *Campylobacter* y *C. difficile*).

**Salmonellas.** Son bacilos gramnegativos, móviles y flagelados; actualmente se han identificado más de 2.000 serotipos. Las más patógenas son *S. typhimurium*, *S. enteritides*, *S. heidelberg* y *S. choleraesuis*. Son los agentes más frecuentemente propagados por los manipuladores de comidas. A las pocas horas de ingerido el alimento, los microorganismos invaden los enterocitos del intestino delgado, aunque también producen enterotoxinas y citotoxinas. Pueden producir fiebre, náuseas, vómitos, cólicos abdominales y diarrea acuosa por invasión del intestino delgado o, disenteriforme si invaden el colon, debido a una respuesta inflamatoria e inmune. El bacilo se localiza en las placas de Peyer del íleon, donde puede producir perforación. Suele cursar con pocas complicaciones; sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos, con enfermedades malignas, el uso de inmunosupresores o con hemoglobiopatías puede ocasionar una septicemia de curso fatal. El tratamiento de elección es el ciprofloxacino o la combinación TMP-SMZ a la misma dosis usada para *E. coli*.

**Campylobacter jejuni.** Es una bacteria curvada gramnegativa que se adquiere por el consumo de pollo mal cocido, leche no pasteurizada, contacto con mascotas (perros, gatos), vacas, ovejas y de persona a persona. Tiene un período de incubación de 2 a 4 días. Puede causar una enteritis y colitis semejante a un ataque agudo de colitis ulcerosa: fiebre, malestar general, cólicos abdominales y deposiciones mucosanguinolentas. Se han observado asociaciones de esta bacteria con una artritis reactiva y el síndrome de Guillain-Barré. Aunque es una enfermedad autolimitada que dura alrededor de una semana, en pacientes inmunodeprimidos, ancianos y condiciones comórbidas es necesario tratarla con eritromicina por 5 a 7 días o los nuevos macrólidos. También se ha usado ciprofloxacino con buenos resultados.

**Yersinia enterocolítica.** Aunque es una bacteria invasiva, también puede comportarse como un agente enterotóxico. Las palomas son un reservorio importante y el microorganismo sobrevive a temperaturas de refrigeración. Tiene un período de incubación de 4 a 7 días. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, faringitis, diarrea, cólicos abdominales y, eventualmente, artritis y eritema nudoso. El cuadro clínico simula una apendicitis aguda o una ileitis terminal (enfermedad de Crohn), debido a que produce ulceraciones en el íleon terminal. Puede complicarse con septicemia, miocarditis, glomerulonefritis, hepatitis o una artritis reactiva. El tratamiento está indicado en pacientes inmunodeprimidos o si se presentan complicaciones tales como infecciones invasivas, septicemia y en pacientes que tengan condiciones asociadas a un aumento de los depósitos de hierro. Se recomienda el uso de ciprofloxacino o TMP-SMZ por vía oral. En casos graves puede ser necesaria la administración de una cefalosporina de tercera generación endovenosa durante 2 a 3 semanas.

## Diarreas agudas por bacterias que generan enterotoxinas

***Escherichia coli***. Esta bacteria produce enterotoxinas termoestables y termolábiles que pueden causar verdaderas epidemias. Las cepas más frecuentes son la enterotoxigénica (se adhiere y destruye el borde en cepillo de los enterocitos), enteroinvasiva y enterohemorrágica. *E. coli enterotoxigénica* produce una enterotoxina causante del 50% de la diarrea afebril acuosa del viajero. *E. coli enteroinvasiva* ocasiona un síndrome disentérico febril (parecido al causado por *Shigella*) por invasión y destrucción de la mucosa del colon. *E. coli enterohemorrágica* ocasiona una colitis aguda y grave con un cuadro diarreico febril y sangre rutilante por una citotoxina. Se puede complicar con un síndrome urémico hemolítico y púrpura trombótica trombocitopénica.

En México, *E. coli enterotoxigénica* afecta más de un millón de norteamericanos visitantes al año, por lo que se le denomina “diarrea del viajero”. La enfermedad es, por lo general, autolimitada, con una duración de 3 a 7 días; cursa con evacuaciones acuosas, oscuras, fétidas, cólicos abdominales y ausencia de fiebre. El tratamiento de elección es ciprofloxacino, aunque pueden ser útiles el TMP-SMZ o la doxiciclina, asociados a dosis moderadas de medicamentos antiperistálticos como el subsalicilato de bismuto, difenoxilato o loperamida. Es recomendable (cuando se visitan países en vías de desarrollo) evitar el consumo de aguas no potables, hielo, hortalizas crudas, frutas con cáscara y comidas en ventas ambulantes.

***Vibrio cholerae***. *Vibrio cholerae* es un bacilo curvo en forma de “coma”, gramnegativo. En Latinoamérica predomina el biotipo El Tor; se destruye fácilmente con el agua a más de 60 °C, el hipoclorito de sodio (lejía) y la exposición al sol. Produce una enfermedad endémica en el extremo oriente (India, Bangladesh, Pakistán y Birmania), de donde parten epidemias al resto del mundo. La fuente de infección es el hombre enfermo y los portadores precoces, inaparentes o convalecientes (por manos sucias, desaseo, promiscuidad y a través del agua o alimentos, particularmente el pescado crudo). El período de incubación es de 2 a 3 días. Las epidemias suelen ser explosivas, para luego extinguirse súbitamente. La enterotoxina ataca al intestino delgado, pero sin afectar la mucosa, por lo cual no se observa fiebre o manifestaciones de infección sistémica. La enfermedad se caracteriza por cólicos abdominales, diarrea acuosa como “agua de arroz”, no fétida, con “olor a pescado”, de aparición súbita, hasta un litro por hora, grave y toxigénica, que rápidamente suele conducir a depleción electrolítica, deshidratación y *shock*. De no tratarse oportunamente ocasiona una mortalidad hasta del 60% por *shock* hipovolémico, acidosis metabólica y necrosis tubular aguda. El tratamiento consiste en la hidratación urgente bajo control con PVC y tetraciclinas, 500 mg VO cada 6 horas, o doxiciclina, 100 mg VO c/12 h por 3 a 5 días. En los niños es útil la combinación TMP-SMZ. Otras alternativas en caso de cepas resistentes son furazolidona, 100 mg VO cada 6 horas; cloranfenicol, 500 mg VO cada 6 horas o eritromicina, 250 mg VO cada 4 horas. No se recomiendan los antidiarreicos o expansores del plasma. Es importante tomar medidas de aislamiento y control de utensilios de estos enfermos y aplicar la vacuna preventiva a los viajeros que se movilizan a las áreas endémicas.

***Staphylococcus aureus***. Produce frecuentemente intoxicaciones alimenticias por manipuladores de alimentos que albergan estafilococos en la piel, uñas o fosas nasales. Este microorganismo produce una toxina entérica termoestable cuando se favorece la incubación en alimentos no conservados en refrigeración a menos de 7 °C. Cuatro a ocho horas después de la

ingestión del alimento contaminado se produce bruscamente diarrea, náuseas, vómitos, cólicos abdominales sin fiebre. La duración de los síntomas excede rara vez las 24 horas y ocurre una rápida recuperación. Otra bacteria implicada en la intoxicación alimentaria por enterotoxina es *Clostridium perfringens*. El tratamiento es esencialmente sintomático.

***Aeromonas hydrophyla***. Es un bacilo gramnegativo que se encuentra en el agua e infecta ocasionalmente al hombre. Produce diarreas acuosas que duran de 1 a 7 días. El tratamiento consiste en medidas de apoyo y el uso de TMP-SMZ o ciprofloxacino.

***Bacillus cereus***. Es un microorganismo esporulado resistente al calor, que elabora una enterotoxina. Entre 12 a 24 horas después de ingerir los alimentos contaminados aparecen náuseas, vómitos, cólicos abdominales y diarrea acuosa abundante. La evolución es de 12 a 24 horas y la terapia es básicamente de apoyo.

***Clostridium difficile***. Es un bacilo anaeróbico grampositivo formador de esporas que ocasiona la mayoría de las diarreas adquiridas en el hospital asociadas al uso de antibióticos. El microorganismo se localiza comúnmente en el intestino, donde permanece inactivo. Cuando se altera la microbiota intestinal por los antibióticos, usualmente clindamicina, ampicilina o cefalosporinas, *C. difficile* prolifera, se hace patógeno y produce enterotoxinas y citotoxinas que ocasionan ulceración intestinal. El cuadro clínico consiste en una diarrea grave y mucosanguinolenta denominada “colitis pseudomembranosa”. Los casos leves se resuelven con la suspensión del antibiótico, y los graves con la administración de metronidazol por 10 días; como alternativa, la vancomicina por 10 días. *Saccharomyces boulardii* u otro agente para restablecer la flora intestinal suele ser útil como coadyuvante al metronidazol y la vancomicina. El trasplante fecal ha sido útil cuando los antibióticos fallan.

### **Diarreas agudas producidas por protozoarios**

***Balantidium coli***. Es un protozoario cuyo huésped es el cerdo y se transmite al hombre por quistes ingeridos con el agua contaminada. El cuadro clínico consiste en una diarrea aguda o una disentería crónica. El tratamiento de elección son las tetraciclinas por 7 a 10 días o el metronidazol por 5 días; secnidazol, 2 g VO al día por 2 a 3 días; tinidazol, 2 g VO diarios por 2 a 3 días o nitazoxanida, 500 mg VO dos veces al día por 3 días.

***Blastocystis hominis***. En países tropicales y subtropicales produce epidemias de diarrea acuosa, cólicos abdominales y flatulencia. El tratamiento de elección es metronidazol por 7 días o el tinidazol, secnidazol o nitazoxanida. Como alternativa la diyodohidroxiquinoleina 650 mg VO tres veces al día por 20 días.

***Cryptosporidiosis***. Es un protozoario perteneciente a los coccidios y la mayoría de las infecciones en humanos pertenecen a las especies *Cryptosporidium hominis* y *Cryptosporidium parvum*. La ingestión de oocistos puede producir colonización y enfermedad. Los oocistos liberan esporozoitos que se unen e invaden el epitelio intestinal. Individuos con defectos en la inmunidad humoral y/o celular están predispuestos a la enfermedad sintomática y muchos de los casos reconocidos como infección por *Cryptosporidium* coinciden con el diagnóstico de infección por VIH. En pacientes inmunodeprimidos, con sida o desnutridos, puede ser causa de diarreas acuosas agudas o crónicas, hasta de 3 litros diarios, fiebre y vómitos, con

alta mortalidad. El tratamiento consiste en nitazoxanida; en pacientes con sida se prolonga por 10 días, aunque se puede usar la paromomicina y macrólidos (azitromicin, roxitromicin y claritromicin). Para la mejoría es crucial restablecer la inmunocompetencia con la terapia antirretroviral altamente activa (HAART).

Cuadros clínicos similares a los ocasionados por *Cryptosporidium*, también frecuentemente encontrados en pacientes con infección por VIH y sida, son los producidos por otros coccidios tales como *Cystoisospora belli* y *Cyclospora cayetanensis*, que se tratan con éxito con TMP-SMZ, en caso de intolerancia a ciprofloxacino. También puede presentarse en este tipo de pacientes inmunodeprimidos la infección por un hongo de la especie *Microsporidia* (*Enterocytozoon bienusi* y *Encephalitozoon intestinales*), para los cuales se usa un tratamiento de eficacia limitada como el albendazol, 400 mg dos veces al día durante 2-4 semanas.

## DIARREAS SUBAGUDAS

Cuando el cuadro diarreico se prolonga por más de 14 días se dice que existe un proceso subagudo o una diarrea persistente que puede ser ocasionada por una giardiasis, criptosporidiosis, intolerancia a la lactosa, infección bacteriana entérica o una deficiencia transitoria de *disacaridasas*, inducida por agentes patógenos en el intestino delgado, como rotavirus, *virus Norwalk*, *E. coli enterotoxigénica* y nematelmintos (*Trichuris trichiura*, *Strongiloides stercoralis* y *Necator americanus*). En esta situación debe efectuarse una evaluación parasitaria seriada, cultivo de las heces y pruebas serológicas, o por la técnica de anticuerpos fluorescentes.

**Giardiasis (*Giardia lamblia*).** Ocupa una parte muy importante de esta clase de diarrea; produce un síndrome de malabsorción no inflamatorio, afebril, con diarrea y esteatorrea. Muchas veces no es fácil identificar el parásito o sus quistes en las heces, por lo que se recurre al lavado o la biopsia duodenal para identificarlo. Cuando no se precisa el agente etiológico es aconsejable emplear como tratamiento el tinidazol como medicamento de elección a la dosis de 2 g VO en una sola toma diaria por 2 a 3 días; o el metronidazol por 7 días. También se ha usado la nitazoxanida. La paromomicina es recomendada para tratamiento durante el embarazo.

## DIARREAS CRÓNICAS

Cuando un síndrome diarreico persiste por más de un mes en forma constante o intermitente, se habla de diarrea crónica. Puede acompañarse de manifestaciones sistémicas (fiebre, pérdida de peso, desnutrición, anemia y elevación de la VSG). Entre las más notables se encuentran el síndrome del intestino irritable, síndrome de malabsorción intestinal, diverticulosis del colon, enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

**Síndrome de intestino irritable.** La diarrea crónica puede estar asociada a la alteración de la motilidad intestinal. Lo más común es que la diarrea típicamente alterne con estreñimiento; además, dolor abdominal de grado variable, evacuación mucosa y sensación de defecación incompleta. En algunos pacientes, la presentación clínica predominante es estreñimiento con cólicos en el hemiabdomen inferior, mientras que en otros se presenta con diarrea y sin dolor abdominal. Los síntomas intestinales tienen una historia prolongada, algunas veces desde la infancia y adolescencia. La diarrea puede ser continua o intermitente, más marcada en las ma-

ñanas, no interrumpe el sueño y el volumen fecal no suele superar los 200 g/día. Generalmente hay una historia familiar de síntomas similares y suele estar influida por factores emocionales. La diarrea mejora con una dieta astringente, la suplementación con *Psyllium* y/o el uso de loperamida. Los antidepresivos tricíclicos en bajas dosis son efectivos para tratar simultáneamente el dolor funcional y la diarrea (ver cap.).

**Síndrome de malabsorción intestinal.** Comprende la digestión y absorción anormal de las grasas por varias causas: deficiencia de *lipasa* en la insuficiencia pancreática exocrina; solubilización lipídica incorrecta por déficit de sales biliares en la obstrucción biliar o la cirrosis hepática; esprúe tropical, el esprúe celíaco (enteropatía sensible al gluten), y finalmente, deficiencia de lactasa. Este tipo de diarrea crónica rica en grasas (esteatorrea) se acompaña de alteraciones en la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), además del ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, calcio y magnesio, con manifestaciones de osteomalacia. Para efectuar un tratamiento adecuado se debe identificar la enfermedad causante del síndrome, así como los mecanismos fisiopatológicos que originan la malabsorción.

**Insuficiencia crónica del páncreas exocrino.** Es consecuencia de una pancreatitis crónica recurrente y obstrucción de los conductos pancreáticos por cálculos o fibrosis quística del páncreas. Se produce un síndrome de malabsorción intestinal con esteatorrea debido a la digestión y absorción anormal de las grasas por deficiencia de *lipasa*, hecho que lleva al consiguiente déficit de nutrientes. El diagnóstico se confirma por la presencia en las heces de más de 6 g de grasa en 24 horas, calcificaciones pancreáticas (radiografía o TC abdominal) y deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. El tratamiento consiste en lo siguiente:

1. Modificar el estilo de vida: dejar el hábito de fumar, no tomar licor e ingerir varias comidas pequeñas con bajo contenido de grasas.
2. Administrar sustitutos de enzimas pancreáticas (*lipasa*, *amilasa* y *proteasa*) en concentraciones altas después de cada comida y complejos vitamínicos liposolubles por vía oral. La dosis de *lipasa* debe ser de 80.000 a 100.000 U con las comidas.
3. Practicar cirugía según el caso, para desobstruir los conductos pancreáticos y biliares por cálculos, pseudoquistes o estenosis posinflamatoria.
4. Usar bloqueadores de la bomba de protones, antiácidos y bicarbonato de sodio para corregir la inactivación de las *lipasas* por el ácido clorhídrico del jugo gástrico.

**Esprúe tropical.** Aunque se ha incriminado a procesos infecciosos crónicos, la etiología no está aún bien determinada. Se caracteriza por una atrofia parcial de las vellosidades intestinales con reducción de la superficie de absorción, esteatorrea, anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y hierro. Cursa con recaídas frecuentes de anorexia, diarrea, pérdida de peso, anemia, desnutrición y distensión abdominal. Los exámenes revelan alteración de la absorción de grasa, D-xilosa y vitamina B<sub>12</sub>. La histopatología es semejante a la enfermedad celíaca, muestra acortamiento y engrosamiento de las vellosidades, aumento de la profundidad de las criptas, infiltración mononuclear en la lámina propia y el epitelio. Se trata con tetraciclina, de 0,5 a 1 g VO diarios, en tres tomas, hasta por 6 meses, ácido fólico 5 mg VO diarios, vitamina B<sub>12</sub> y hierro por tiempo prolongado.

**Esprúe celíaco o enfermedad celíaca.** Predomina en el sexo femenino y se asocia al antígeno de histocompatibilidad fenotipo HLA-DR3. Se debe a la deficiencia de una peptidasa, la *glutaminasa I*, que desamina la glutamina proveniente del gluten, y que es tóxica para el intestino. El gluten y las sustancias relacionadas con él, como la gliadina, producen criptas profundas, pérdida de las vellosidades intestinales, principalmente del yeyuno, infiltrado de células plasmáticas, linfocitos y células epiteliales anómalas en la lámina propia; además, borde en cepillo escaso y reducción de la superficie de absorción. Clínicamente se observa una esteatorrea con diarreas muy abundantes, espumosas y malolientes, además, meteorismo, dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso, astenia, anemia megaloblástica (por deficiencia de ácido fólico y/o vitamina B<sub>12</sub>) y osteomalacia (por malabsorción de calcio y vitamina D). El diagnóstico se orienta en base a los siguientes hallazgos:

1. Presencia de anticuerpos antiendomiso y anti tTG, transglutaminasa y gliadina.
2. Coloración de las heces con Sudán III, es positiva para esteatorrea cuando se eliminan por las heces más de 6 g de grasas en 24 horas.
3. Prueba de la D-xilosa. Al administrar 25 g de D-xilosa debe haber normalmente a las 5 horas una excreción urinaria de esta sustancia mayor de 4,5 g y un valor máximo en la sangre superior a 30 mg%.
4. Hipoprotrombinemia con TP prolongado.
5. Estudio radiológico con bario muestra engrosamiento y disminución de los pliegues de la mucosa con dilatación de las asas delgadas.
6. Endoscopia del yeyuno; revela mucosa atrófica, aspecto moteado, zonas pálidas y edematosas, alternadas con aspecto de mosaico, y las válvulas conniventes presentan un aspecto festoneado. La biopsia revela aumento de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia y atrofia de las vellosidades.

El tratamiento consiste en una dieta por tiempo indefinido, libre de gluten. Se debe evitar el centeno, trigo, cebada (CTC), avena, harinas y derivados (pan, pastas, bizcochos, tortas, sopas de sobres y latas que contengan harinas), cerveza hecha a base de cebada y ciertas salsas. Están permitidos el maíz, arroz, papas, frijoles, soya, harina de nueces, carnes y pescados frescos preparados a la parrilla o plancha, asados o hervidos, huevos, mariscos, verduras, frutas y queso. Los pacientes deben recibir tratamiento suplementario de la deficiencia de micronutrientes, inclusive hierro y folatos. Se debe investigar la presencia de osteopenia y en caso de existir, administrar calcio y vitamina D. El alivio sintomático ocurre usualmente en 3-6 semanas, pero la mejoría de la malabsorción y de los cambios histológicos en el intestino delgado generalmente tarda meses. Cuando no hay respuesta a estas medidas puede ensayarse un ciclo de tratamiento con corticoesteroides o agentes inmunosupresores como la 6-mercaptopurina y, eventualmente, nutrición parenteral. Cuando la diarrea y/o esteatorrea son notables puede ser necesaria la restricción de lactosa y además deben administrarse triglicéridos de cadena mediana (lácteos y derivados, mantequilla de vacuno, yogur) por vía oral, que se absorben directamente sin la acción de la lipasa pancreática ni de los ácidos biliares. La falta de respuesta al tratamiento hace sospechar la coexistencia de un síndrome de intestino irritable, una deficiencia de lactasa o un linfoma intestinal.

**Deficiencia de *disacaridasas*.** La deficiencia de *disacaridasas* obstaculiza en el intestino la hidrólisis de los disacáridos a monosacáridos, lo que ocasiona dolores abdominales, borborigmos y diarrea osmótica con pH ácido. La más frecuente es la deficiencia de *lactasa*, que al no hidrolizar suficientemente la lactosa de la leche, desencadena por las bacterias colónicas ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta que producen irritación intestinal. El tratamiento consiste en reducir el consumo de azúcares y productos lácteos; usar leche deslactosada. También puede usarse la lactasa comercial, 50 a 100 mg VO, antes de la ingestión de cada vaso de leche o sus derivados.

## Bibliografía

- Camilleri M. Chronic diarrhea: A review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 198-203.
- Didier E, Weiss L. Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19: 485-492.
- DuPont H, Jiang Z, Okhuysen P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximina to prevent travelers diarrhea. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 805-812.
- DuPont HL. Clinical practice. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1560-1565.
- GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18: 1211-1216.
- Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 331-336.
- Hammer HF. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. *Dig Dis*. 2010; 28: 339-344.
- Musher D, Musher B. Contagious acute gastrointestinal infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 2417-2427.
- Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 Patients with Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115 (5):766-771.
- RiddLe MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111: 602-607.
- Rossignol J, Ayoub A, Ayers M. Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*. *J infect Dis*. 2001; 184: 381-384.
- Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: e45-e51.
- Starr J. Clostridium difficile associated diarrrea: diagnosis and treatment. *BMJ*. 2005; 331: 498-501.
- Thielman N, Guerrant R. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med*. 2004; 350: 38-47.



## CAPÍTULO 24

# SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

CESAR LOUIS-PÉREZ, SILVANA SARABIA-BOADA,  
ZAIDA LORENA ALBARRACÍN

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) representa el 50% de las consultas en gastroenterología y consiste en un trastorno funcional digestivo en el que el dolor abdominal recurrente se asocia con alteraciones en la defecación o cambios en el hábito evacuatorio. La distensión abdominal es frecuente, y no es explicada por anomalías orgánicas o bioquímicas. Es común en varios miembros de la familia, y como factores asociados se encuentran conflictos emocionales, gastroenteritis intermitente, cirugías previas, eventos traumáticos en la infancia, bajo peso al nacer y escaso nivel socioeconómico. La enfermedad tiene una prevalencia que puede llegar al 22%, predomina en el sexo femenino 3:1, frecuente entre los 20 y 60 años de edad, rara en la infancia y, por razones desconocidas, su prevalencia disminuye en la senectud.

En la fisiopatología pueden observarse alteraciones motoras gastrointestinales, hipersensibilidad visceral, procesamiento central de la sensación, trastornos psicológicos, y en la actualidad se han descrito alteraciones en el manejo del gas, la inmunidad y la ecología intestinal. La motilidad intestinal está íntimamente relacionada con la serotonina (5 hidroxitriptamina o 5HT). El 90% de la serotonina corporal está en las células *enterocromafines* del intestino, que intervienen en la secreción y motilidad intestinal al ingerir alimentos, a través de sus receptores 5HT<sub>3</sub> y 5HT<sub>4</sub>. En los pacientes con diarrea se ha demostrado un exceso de 5HT y con estreñimiento disminución de ella; por esta razón son útiles para la diarrea los medicamentos antagonistas de los receptores 5HT<sub>3</sub> (que inhiben el tránsito intestinal), y para el estreñimiento, agonistas de los 5HT<sub>4</sub> (procinéticos).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SII se caracteriza por diarrea, estreñimiento o períodos alternos entre ambas; acompañados o no de dolor o molestia abdominal. Afecta especialmente a personas sometidas a estrés emocional y se asocia frecuentemente a trastornos psicósomáticos como la fibromialgia, migraña, síndrome de fatiga crónica y síndrome miofascial. Una mayoría de pacientes tienen síntomas

extraintestinales como insomnio, ansiedad, depresión y disuria por cistitis intersticial. Debido a la gravedad de los síntomas, algunos pacientes experimentan mala calidad de vida, ausentismo laboral y consumo excesivo de medicamentos. Deben excluirse de este síndrome los pacientes que padezcan únicamente de constipación (estreñimiento funcional) o de dolor abdominal sin alteraciones del hábito intestinal. Existe una variedad denominada “diarrea nerviosa” que puede ser posprandial o relacionarse con situaciones emocionales intensas (estudiantes con exámenes o soldados en el frente de batalla).

Las manifestaciones clínicas resaltantes del SII son el dolor tipo cólico localizado predominantemente en las fosas ilíacas, pero que puede ser en hipocondrios y flanco izquierdo, de intensidad variable, que se irradia a todo el “marco colónico” y **puede calmarse o exacerbarse con la defecación**. Se acompaña de evacuaciones frecuentes de consistencia blandas o poco frecuentes y con heces duras, acompañadas de sensación de distensión y presencia de moco. No debe haber pujo o tenesmo, pus ni sangre. El examen físico generalmente es negativo, aunque es notoria una personalidad angustiada y tensa. Se puede encontrar dolor a la palpación del hemiabdomen inferior, distensión y aumento de los ruidos intestinales.

## DIAGNÓSTICO

Actualmente, para establecer un diagnóstico confiable, es necesario aplicar los criterios diagnósticos de ROMA IV.

### Criterios diagnósticos de ROMA IV

Dolor abdominal recurrente por lo menos 1 día/semana, en los últimos 3 meses, por un lapso de 6 meses antes del diagnóstico; acompañado con 2 de las siguientes características:

- Relacionados a la defecación.
- Cambio en la frecuencia evacuatoria.
- Cambio en la forma (consistencia) de las heces.

El diagnóstico se basa en los “criterios diagnósticos” en ausencia de signos y síntomas de alarma, como edad de inicio mayor de 50 años, síntomas nocturnos que despierten al paciente, diarrea refractaria, rectorragia, anemia, pérdida de peso, fiebre, masa abdominal palpable, síntomas graves no fluctuantes, historia familiar de cáncer de colon o de enfermedad inflamatoria intestinal. Ante la ausencia de marcadores biológicos específicos, se considera un diagnóstico de exclusión. En la actualidad, se identifica, con los denominados “criterios para el diagnóstico”, el cual se basa solamente en los síntomas, una excelente historia clínica y un examen físico para descartar patologías concomitantes y, es innecesario hacer estudios diagnósticos.

Con base en los síntomas predominantes, los pacientes se clasifican en cuatro subgrupos; aunque un mismo paciente puede pasar de un subtipo a otro:

1. Estreñimiento predominante.
2. Diarrea predominante.
3. Mixto (diarrea alternada con estreñimiento).
4. Indeterminado.

## TRATAMIENTO

Partiendo de la fisiopatología tan compleja y variada se podría plantear el tratamiento del SII en tres niveles. El primero, un enfoque tradicional o periférico que busca solucionar el síntoma principal (dolor, diarrea, estreñimiento). El segundo sería el central, con la utilización de psicofármacos y/o terapias psicológicas, y el tercero la modulación de la microbiota intestinal con dieta, prebióticos, probióticos y antibióticos.

Como medida general se tiene la relación médico-paciente, la cual es fundamental, ya que es necesario transmitir que el SII es una condición real que afecta la calidad de vida, que tiene curso crónico y es de aparición intermitente y que, aunque no hay un tratamiento curativo, existen alternativas para controlar los síntomas por períodos largos. Esto le da validez a los síntomas, demostrar empatía con el paciente y establecer expectativas reales. También es necesario explicar que el SII no causa cáncer ni acorta el tiempo de vida, y que el estrés y algunos alimentos pueden desencadenar los síntomas. Esto reduce la ansiedad, incita a explorar el papel de los factores psicológicos y enfatiza la necesidad de un enfoque conjunto y colaborador.

Los FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) son pequeñas moléculas osmóticamente activas, de lenta absorción intraluminal que aumentan el contenido de agua intestinal y que pueden ser fermentados rápidamente dando lugar a la formación de hidrógeno, CO<sub>2</sub> y metano, cuya presencia en el intestino se relaciona con distensión y dolor abdominal. Se han publicado muchos estudios con el uso de dispositivo de flujo lateral (LFD siglas en inglés) para el tratamiento del SII, con diferencias estadísticamente significativas. El número necesario para tratar (NNT) en estos ensayos varía entre 3 y 11, con un valor promedio de 5. Hubo mejoría global en el 60% de los pacientes sobre todo con el subtipo diarrea predominante.

## Tratamiento farmacológico

### Antiespasmódicos

Los antiespasmódicos tradicionales se utilizan desde hace décadas en el tratamiento del SII; sin embargo, la mayor parte de los ensayos publicados presentan limitaciones metodológicas. La mayoría de los antiespasmódicos usados en el mercado no han sido autorizados por la FDA (Food and Drugs Administration) en EE. UU. Estos medicamentos se indican con la intención de mejorar síntomas como el dolor abdominal, distensión y urgencia evacuatoria. Existen antiespasmódicos que actúan sobre la relajación del músculo liso intestinal y otros que tienen propiedades anticolinérgicas. Se han publicado varios metaanálisis que sugieren que los antiespasmódicos son útiles en el tratamiento del SII, mostrando mejoría significativa del dolor abdominal y síntomas globales, con NNT de 5. Además, son fármacos que cuentan con un perfil de seguridad favorable. En cuanto a los anticolinérgicos antimuscarínicos existen el butilbromuro de hioscina, la dicitlomina y el bromuro de cimetropio. Entre los relajantes de músculo a liso existe la meveberina, bromuro de otilonio, citrato de alverina, bromuro de pinaverio, maleato de trimebutina, aceite de menta y eluxadolina.

1. **Butilbromuro de hioscina.** Es un anticolinérgico antimuscarínico regulado por la FDA. Produce mejoría global de los síntomas y el dolor abdominal. Su utilización se asocia con efectos adversos no significativos, como sequedad de la boca, mareos, visión borrosa, estreñimiento y confusión; aunque su incidencia se relaciona con la dosis.
2. **Diciclomina (diciclooverina).** Tiene un mecanismo de acción similar al butilbromuro de hioscina, con similares efectos adversos. Produce mejoría global de síntomas, dolor y distensión abdominal y del hábito evacuatorio.
3. **Bromuro de cimetropio.** Agente anticolinérgico antimuscarínico también utilizado en el tratamiento del SII. Produce mejoría global y del dolor abdominal.
4. **Meveberina.** Es un antiespasmódico con acción musculotrópica directa sobre el músculo liso del intestino, por lo que no se relaciona con efectos adversos anticolinérgicos.
5. **Bromuro de otilonio.** Es un antiespasmódico con acción sobre los receptores muscarínicos y bloqueante de canales de calcio, ampliamente usado en el tratamiento del SII. Produce mejoría global de síntomas, con NNT de 7, y de dolor abdominal, NNT de 8.
6. **Citrato de alverina.** Es un bloqueante de calcio que comúnmente se asocia a simeticona en el tratamiento del SII. Produce mejoría global de síntomas y dolor abdominal; reporta NNT de 8 y 11 respectivamente.
7. **Bromuro de pinaverio.** Es un aminocuaternario calcioantagonista selectivo de acción intestinal. Controla el dolor abdominal, la constipación, los síntomas anorrectales y la diarrea. Su dosis es de 50 mg VO antes de cada comida.
8. **Maleato de trimebutina.** Actúa sobre los receptores opioides periféricos  $\mu$  y Delta. Disminuye la actividad colónica posprandial, el tiempo del tránsito colónico y el dolor abdominal en pacientes estreñidos. La dosis es de 300 mg VO c/12 horas (acción prolongada).
9. **Aceite de menta.** Es bloqueante de los canales de calcio, antagonista de los receptores opiáceos kappa, y antagonista de receptores 5-HT<sub>3</sub>. Es por esto que además de tener propiedades antiespasmódicas, normaliza el tiempo de tránsito orocecal.
10. **Eluxadolina.** Es un agonista de los receptores opioides tipo  $\mu$  y kappa, y antagonista del receptor opioide tipo delta del sistema nervioso entérico. La acción agonista de receptores  $\mu$  promueve el retardo de vaciamiento gástrico, el enlentecimiento del tránsito intestinal y el aumento de la presión del esfínter anal, mientras que el efecto antagonista de receptores delta contrarresta el estreñimiento resultante y mejora la analgesia. La eluxadolina se ha indicado en el tratamiento del SII/Diarrea y muestra NNT de 12,5. Se observa mejoría estadísticamente significativa en cuanto a dolor abdominal, consistencia de las evacuaciones, síntomas globales y calidad de vida relacionada con el SII. Sin embargo, se observan efectos adversos significativos que incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal y constipación. Sin embargo, también se ha descrito una mayor incidencia de pancreatitis y espasmo del esfínter de Oddi, principalmente en pacientes previamente colecistectomizados. De manera que la FDA contraindica el uso de eluxadolina en pacientes con historia de trastornos biliares, pancreatitis, insuficiencia hepática grave, alcoholismo y pacientes colecistectomizados.

## Diarrea

Se usan diferentes fármacos con efecto antidiarreico, como la loperamida, secuestradores de sales biliares y antagonistas 5HT<sub>3</sub>.

1. **Loperamida.** Es un agente antidiarreico que fue más efectivo que el placebo para el tratamiento de la diarrea, al disminuir la frecuencia y mejorar la consistencia de las deposiciones; aunque no hubo mejoría significativa de síntomas globales, distensión y dolor abdominal.
2. **Secuestradores de sales biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam).** Se usan en el tratamiento del SII con diarrea sobre la hipótesis fisiopatológica de que hasta el 50% de estos pacientes tienen malabsorción de ácidos biliares y producen mejoría del tránsito colónico. Su uso se limita por sus efectos adversos (distensión, flatulencia, malestar abdominal y constipación) y por la escasa evidencia científica que lo respalda.
3. **Antagonistas 5HT<sub>3</sub> (cilansetrón, el ramosetrón y el alosetrón).** Modulan la actividad visceral aferente intestinal, lo que disminuye la motilidad y la secreción del colon. Produce mejoría significativa del dolor abdominal y síntomas globales en pacientes con SII. El alosetrón, aprobado por la FDA para el tratamiento del SII con diarrea, muestra NNT de 7,5; produce mejoría significativa de síntomas globales, dolor abdominal, hábito evacuatorio y consistencia de las heces. No obstante, se observan efectos adversos como estreñimiento grave y colitis isquémica. Se indica únicamente en mujeres con SII/D sin respuesta a otros tratamientos durante 6 meses previos.

## Estreñimiento

Se usan diferentes tipos de medicamentos que aumentan la secreción intestinal como la lubiprostona, agonistas de la guanilato ciclasa, laxantes estimulantes y la prucaloprida.

1. **Lubiprostona.** Es un ácido graso funcional bicíclico de acción local derivado de la prostaglandina; activa los canales de cloro produciendo la secreción intestinal de un líquido rico en cloruro y, aumenta la motilidad intestinal. Muestra NNT de 12,5. El efecto adverso más común de la lubiprostona son las náuseas relacionadas con la dosis, que ocurren en 8% y 29% con 8 µg y 24 µg respectivamente, comparados con 4% y 3% de pacientes con placebo. Produce mejoría de la frecuencia de los movimientos intestinales espontáneos por semana, la consistencia de la materia fecal, el esfuerzo evacuatorio, la distensión y el dolor abdominal, con mínimos efectos adversos y NNT de 2.
2. **Agonista de la guanilato ciclasa.** La activación de los receptores *guanilato ciclasa* aumenta la guanosina 3',5'-monofosfato cíclico intracelular; que incrementa la secreción intestinal de cloruro y bicarbonato, así como la velocidad del tránsito gastrointestinal. La linaclotida y la plecanatida son agonistas de *guanilato ciclasa* que reducen la contracción muscular y disminuyen el dolor visceral al aumentar *guanosina 3',5' monofosfato cíclico* extracelular. Debido a la excesiva secreción intestinal, la diarrea es un efecto secundario.
3. **Laxantes estimulantes.** Se usan el sen, bisacodilo, aceite de ricino o cáscara sagrada; aumentan las evacuaciones al promover la secreción de líquido y electrolitos en el colon, además, inducen la peristalsis colónica.
4. **Prucaloprida.** Mejora el estreñimiento a través de su acción agonista de receptores 5HT<sub>4</sub>. Su actividad procinética estimula la liberación de neurotransmisores y el reflejo peristáltico.

Son útiles en pacientes que padecen de constipación, por lo que tienen como efecto adverso diarrea y flatulencia.

**Terapéutica central.** Incluye el tratamiento con antidepresivos, la terapia psicológica y modulación de la microbiota (prebióticos, probióticos, antibióticos y trasplante de microbiota fecal).

**Antidepresivos.** Los pacientes con SII parecen tener mayor incidencia de ansiedad y depresión; sin embargo, los antidepresivos también tienen propiedades analgésicas, por lo que sus efectos van más allá de modificar el estado de ánimo de los pacientes. Se han usado los antidepresivos tricíclicos (imipramina, desipramina y amitriptilina) y, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como fluoxetina, paroxetina y citalopram. Los antidepresivos tricíclicos, a través de su acción anticolinérgica disminuyen el tiempo de tránsito intestinal, lo que puede proporcionar beneficios en el SII-D, con NNT de 4. Por este motivo se deben usar con precaución en pacientes con estreñimiento. Por el contrario, los selectivos de la recaptación de serotonina tienen efectos proquinéticos por lo que se recomiendan en el SII-C, con NNT 5,5.

**Terapia psicológica.** Se han empleado varias modalidades para el tratamiento del SII, que han sido evaluadas individualmente en ensayos clínicos aleatorizados con resultados dispares. En el análisis individual, la terapia cognitiva, la hipnosis y la terapia dinámica mostraron diferencia significativa; los NNT son estadísticamente significativos de 4,7 y, produjeron mejoría global de síntomas en favor de la terapia psicológica contra placebo.

## Modulación de la microbiota

La manipulación de la microbiota es una alternativa dirigida a corregir la disbiosis intestinal, con la intención de mejorar síntomas del SII. Las estrategias utilizadas con esta finalidad incluyen dieta, prebióticos, probióticos, antibióticos y trasplante de microbiota fecal.

**Prebióticos.** Son ingredientes alimentarios no digeribles que promueven la proliferación de bacterias intestinales. Se encuentran en alimentos como cereales, frutas, plátanos, espárragos, alcachofas, tomates, ajo, cebolla, linaza, avena, cebada y trigo. Se ha observado mejoría clínica significativa de síntomas globales, flatulencia y distensión en pacientes con SII; así como, cambios en la composición de la microbiota, como el aumento de la proporción de bifidobacterias, con la consecuente generación de ácidos grasos de cadena corta, cuya presencia en el intestino se asocia con mejoría de síntomas en pacientes con SII. Los prebióticos se subdividen en disacáridos como la lactulosa, oligosacáridos como los fructooligosacáridos, los galactooligosacáridos, los isomaltooligosacáridos, los xilooligosacáridos, los transgalacto-oligosacáridos y los oligosacáridos de soya, y los polisacáridos como la inulina de fructano, el almidón, la celulosa, la hemicelulosa y la pectina.

**Probióticos.** Son microorganismos vivos, administrados en cantidades adecuadas que ofrecen un efecto beneficioso en la salud del huésped. Los probióticos multicepa, que incluyen *bifidobacterium infantis* 35624 han demostrado mejoría en la función de la barrera intestinal, estimulan el sistema inmune, producen efectos antibacterianos, modulan la motilidad intestinal, reducen la distensión y/o dificultad evacuatoria, la flatulencia y el dolor visceral. Un metaanálisis del 2014 que incluyó fórmulas multicepa reportó un NNT de 7 en cuanto a mejoría global de síntomas en pacientes con SII.

**Antibióticos.** La rifaximina es un antibiótico oral no absorbible, de amplio espectro, aprobado para el tratamiento del SII/diarrea. Disminuye la respuesta proinflamatoria del huésped a los productos bacterianos, restablece la diversidad microbiana de la microbiota, tiene eficacia antibiótica contra el sobrecrecimiento bacteriano, reduce la producción de metano y acelera el tránsito colónico. Se usa a la dosis de 400 mg c/8 h, durante 2 semanas; es bien tolerado y con pocos efectos adversos.

**Trasplante de microbiota fecal.** Se reportan tasas de respuesta a corto plazo (1-3 meses) de 70% a 85%; y a largo plazo (6 meses a >1 año) de 45% y 60%. Se describe alivio considerable de los síntomas globales y mejoría en la calidad de vida. La disminución de los efectos con el tiempo, sugiere que debe repetirse el procedimiento a intervalos regulares.

## Bibliografía

- Bull MJ, Plummer NT. Part 2: Treatments for chronic gastrointestinal disease and gut dysbiosis. *Integr Med.* 2015; 14: 25-33.
- Camilleri M, Ford AC. Pharmacotherapy for irritable bowel syndrome. *J Clin Med.* 2017; 6: 101-108.
- Chang FY, Ching-Liang Lu Ch L. Treatment of Irritable bowel syndrome using complementary and alternative medicine. *J Clin Med Assoc.* 2009; 72(6): 294-300.
- Fernández LM, Bhatia SJ, Schmulson M, Olano C, LeMair A. Review team: World Gastroenterology Organization Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A global perspective update September 2015. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50: 704-713.
- Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337: a2313-2319.
- Fragkos KC. Spotlight on eluxadoline for the treatment of patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017; 10: 229-240.
- Friedel D, Thomas R, Fisher RS. Ischemic colitis during treatment with alosetron. *Gastroenterology.* 2001; 120: 557-560.
- Horwitz BJ and Fisher RS. The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med.* 2001; 344(24): 1846-1850.
- Lacy B, Mearin F, Chang L, Chey W, Lembo A, Simren M, Spiller R. Rome IV diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders. *Bowel Disorders Gastroenterology.* 2016; 150: 1393-1407.
- Li F, Fu T, Tong WD, Liu BH, Li CX, Gao Y, Wu JS, Wang XF, Zhang AP. F Lubiprostone is effective in the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91: 456-468.
- Odunsi-Shiyanbade ST, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Carlson P, Busciglio IA, Lamsam J, Singh R, Zinsmeister AR. Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colesevelam, on intestinal transit and bowel function. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8: 159-164.
- Ohman L, Simren M. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* 2007; 39: 201-215.
- Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43: 37-49.
- Pourmand H, Esmailzadeh A. Consumption of a low fermentable oligo-di-mono-saccharides, and polyols diet and irritable bowel syndrome: a systematic review. *Int J Prev Med.* 2017; 8: 104-108.
- Quigley EM, Fried M, Gwee KA, Khalif I, Hungin AP, Lindberg G, Abbas Z, Bustos F Xie C, Tang Y, Wang Y, Yu T, Wang Y, Jiang L, Lin L. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10: e0127815.
- Rey E, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: Novel views on the epidemiology and potential risk factor. *Dig Liver Dis.* 2009; 41: 772-780.



- Schoenfeld P and Talley NJ. Measuring successful treatment of irritable bowel syndrome: is “satisfactory relief ” enough?”. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1066-1068.
- Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and tolerability of guanylate cyclase-c agonists for irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation: a systematic review and meta- analysis. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: 329-338.
- Spiller R. Serotonergic agents and the irritable bowel syndrome: What goes wrong? *Curr Opin Pharmacol.* 2008; 8(6): 709-714.
- Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr.* 2012; 142: 1510-1518.
- Sten E, Brenner DM. Gut microbiota-based therapies for irritable bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018; 9: e134-e139.
- Trinkley K, Nahata MC. Medication management of irritable bowel syndrome. *Digestion.* 2014; 89: 253-267.

## CAPÍTULO 25

# ESTREÑIMIENTO

SILVANA ABIGAIL SARABIA-BOADA, CÉSAR EDESIO LOUIS-PÉREZ,  
ZAIDA LORENA ALBARRACÍN

### INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es uno de los principales trastornos gastrointestinales diagnosticados en la práctica clínica, principalmente en países occidentales. Se estima una prevalencia mundial de 12% a 19%; es más frecuente en EE. UU. y Europa, en comparación con Asia, probablemente debido a diferencias culturales y dietéticas. Es más frecuente en las mujeres, con una relación de 1,5:1 y, son ellas las que más usan laxantes y visitan al médico por esta causa.

El estreñimiento se define como un síndrome crónico caracterizado por disminución del número de defecaciones por semana, y múltiples síntomas, como la sensación de evacuación incompleta, distensión abdominal, intentos y esfuerzo prolongado o fallidos de defecar, heces duras y algunas veces, necesidad de desimpactación digital. Debe advertirse que existen personas totalmente normales que evacuan tres veces al día y otras que lo hacen cada 3 días, por lo tanto, la frecuencia, cantidad y consistencia de las evacuaciones están relacionadas con variaciones personales y patrones socioculturales difíciles de valorar. Sin embargo, se estima que el promedio de las defecaciones es una vez diaria. La regularidad, el volumen y la consistencia de las heces dependen en gran parte del contenido en fibra de la alimentación y de la ingesta de agua.

Debido a su amplia etiología, comúnmente el estreñimiento se divide en dos grupos: primario y secundario. El **estreñimiento primario** incluye el síndrome del intestino irritable con predominio del estreñimiento (IIS-E), estreñimiento crónico funcional, estreñimiento de tránsito lento asociado con miopatía, neuropatía y trastornos funcionales de la defecación. Los pacientes con estreñimiento crónico primario pueden subdividirse en tres grupos según el tránsito colónico:

1. **Con tránsito colónico normal.** Los pacientes sufren de estreñimiento funcional y constituye el subgrupo más predominante.
2. **Estreñimiento colónico con tránsito lento.** Es el subtipo menos común de estreñimiento crónico.
3. **Trastornos de la evacuación anorrectal (disfunción anorrectal).** Tiene múltiples denominaciones: defecación disinérgica (*anismo*), defecación obstructiva, disinergia del piso pélvico u obstrucción de la salida por falta de coordinación entre los músculos de la pared abdominal, el piso pélvico y los esfínteres anales. Esta incoordinación se debe a varios

mecanismos que incluyen la contracción anal paradójica, contracción rectal alterada y relajación anal inadecuada.

El **estreñimiento secundario** puede ser el resultado de un trastorno metabólico (hipercalcemia, hipotiroidismo), medicamentos (bloqueadores de los canales de calcio u opiáceos), trastornos colónicos (cáncer, proctitis) y trastornos neurológicos (enfermedad de Parkinson).

La gran mayoría de los pacientes con estreñimiento no tiene una causa clara. Generalmente está relacionado con desaceleración de la motilidad del colon “inercia colónica”, alimentación con pocos residuos, baja ingesta de fibra que contribuye a una mayor probabilidad de estreñimiento, exagerada absorción colónica de agua, inactividad física, embarazo, estrés, ansiedad, ancianidad y bajo nivel socioeconómico. Sin embargo, una de las causas más frecuentes del estreñimiento es el síndrome de intestino irritable, que se caracteriza por alternar con períodos de diarrea, cólicos abdominales y, esporádicamente, tenesmo rectal. Las causas orgánicas del estreñimiento son las menos frecuentes, pero dignas de tomar en cuenta por la escasa respuesta al tratamiento médico y la potencial curación al resolver la patología de base.

- **Enfermedades del colon:** neoplasias malignas, proctitis ulcerosa, divertículos, vólvulos crónicos, enfermedades del rectosigmoides (fisuras, estrecheces, prolapso y rectoceles). Un cáncer del rectosigmoide se sospecha por la existencia de constipación, tenesmo, heces “acintadas” y sangre evidente u oculta en las heces.
- **Enfermedades metabólicas y endocrinas:** diabetes mellitus, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo y panhipopituitarismo.
- **Enfermedades neurológicas:** neuropatías autonómicas, enfermedad cerebrovascular, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y la agangliosis (enfermedad de Hirschsprung).
- **Enfermedades musculares:** dermatomiositis, amiloidosis, esclerosis sistémica y distrofia miotónica.
- **Medicamentos:** analgésicos, narcóticos (codeína), antiácidos a base de aluminio y calcio, sales de bismuto, sucralfato, anticolinérgicos, diuréticos, calcioantagonistas, sales de hierro, colestiramina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, difenilhidantoína, AINE y, paradójicamente, laxantes como sen, senósidos, fenolftaleína, cáscara sagrada y bisacodilo diacetoxi-piril-metano.
- **Síndromes:** estreñimiento idiopático crónico, pseudoobstrucción intestinal crónica y el síndrome de intestino irritable.
- **Otros:** depresión, encamamiento, deshidratación, abuso sexual o físico.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente se queja de heces duras y en poca cantidad, gran esfuerzo al evacuar, sensación de vaciado incompleto y cólicos abdominales. La retención de materias fecales en el recto puede producir impactación fecal y la falsa creencia popular de intoxicación sistémica. El estreñimiento se asocia frecuentemente con hemorroides, fisuras anales, prolapso rectal, impactación fecal, úlceras rectales, incontinencia fecal, megacolon, vólvulos, enfermedad diverticular del colon e infecciones urinarias recurrentes.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del estreñimiento se establece basándose en una buena historia clínica, que incluya la evaluación física con énfasis en el área anorrectal. Se considera la enfermedad cuando se producen menos de 3 evacuaciones semanales. Es sumamente importante analizar los siguientes datos:

1. Consistencia, frecuencia, tamaño de las heces, sensación de evacuación incompleta, esfuerzo defecatorio, distensión abdominal, heces alargadas o intentos fallidos de defecar y uso de maniobras digitales para la desimpactación.
2. Duración e inicio de los síntomas.
3. Cambios en el estilo de vida, inactividad física, tipo de alimentación y contenido en fibra, cantidad de líquidos ingeridos diariamente y uso de medicamentos.
4. Descartar la existencia de enfermedades orgánicas (hemorroides, fisuras anales, abscesos perineales, estrechamiento rectal y masas abdominales). En estos casos, generalmente se recurre a los estudios radiológicos y endoscópicos.
5. Presencia de síntomas de alarma como: pérdida de peso involuntaria (más del 10% durante 3 meses), caquexia, heces con sangre, antecedentes familiares positivos de enfermedad inflamatoria intestinal o cáncer de colon, tenesmo rectal, anemia por deficiencia de hierro, ictericia, síntomas de nueva aparición después de los 50 años, prueba de sangre oculta en heces positiva.
6. Se debe tener cuidado con la impactación fecal en pacientes con estreñimiento acentuado, confinados en cama y con cuadros de obstrucción intestinal parcial.
7. En casos extremos es necesario a veces recurrir a estudios especializados como manometría anorrectal y expulsión de balón rectal, tránsito colónico, gammagrafía con bario y defecografía por RM.
8. Durante el examen físico abdominal pueden identificarse: masas abdominales o sensibilidad y presencia de heces especialmente en los niños, en los que los fecalitos son fácilmente palpables, simplificando el diagnóstico de impactación fecal, que ocurre en la mayoría de los casos de estreñimiento funcional.
9. El tacto rectal es una parte extremadamente importante del examen físico; durante el mismo se identifica disinerxia del suelo pélvico con una especificidad del 87% y una 75% sensibilidad cuando se compara con manometría estándar como referencia. El estudio de la región anal puede excluir signos de alarma sugestivos de cáncer u otras enfermedades graves del tracto gastrointestinal. Además, el tacto rectal revela pólipos, masas, hemorroides, anomalías anatómicas, excoriaciones o el signo del “halo anal”, que puede estar presente en el prolapso rectal. El prolapso rectal a veces no es visible durante el examen en la posición lateral izquierda, entonces el paciente debe ser cambiado a posición en cuclillas. Además, el paciente puede manifestar un dolor agudo que indica lesión de la mucosa, inflamación, úlcera o fisura. También prestar atención al tono del esfínter y la incontinencia.

Para establecer el diagnóstico de estreñimiento funcional, deben estar presentes 2 de los criterios de Roma IV con una duración de 3 meses e inicio de los síntomas en al menos 6 meses antes del diagnóstico. Los criterios de Roma IV incluyen: esfuerzo defecatorio en por lo menos el 25%

de las defecaciones, heces según la escala de Bristol 1–2 más del 25% de las veces, sensación de evacuación incompleta en el 25% de los casos, sensación de bloqueo u obstrucción anorrectal en el 25% de las defecaciones y uso de maniobras digitales.

La **escala de Bristol** incluye 4 tipos: Tipo 1: Heces pequeñas, muy duras y separadas, que son difíciles de evacuar Tipo 2: Heces de forma alargada e irregular Tipo 3: Heces parecidas a una salchicha, pero con grietas en su superficie Tipo 4: Heces alargadas como una serpiente, de textura blanda y lisa.

Si la condición de un paciente estreñado mejora después del uso de laxantes de venta libre o suplementos de fibra, no se recomienda ningún examen adicional. La colonoscopia se usa para pacientes que están en la edad de riesgo, para el despistaje de cáncer de colon, o con signos de alarma. Sin embargo, debido al aumento de la incidencia de cáncer colorrectal de inicio temprano, todo médico debe considerar este diagnóstico también en pacientes con estreñimiento antes de que alcancen la edad de detección.

En cuanto a las pruebas de laboratorio el Colegio Americano de Gastroenterología sugiere no realizar análisis de sangre de rutina en el estreñimiento crónico si los síntomas de alarma están ausentes, sin embargo se puede solicitar un panel de química sanguínea, pruebas de función tiroidea o hemograma completo, para excluir o confirmar enfermedades metabólicas como una causa de estreñimiento. Las pruebas serológicas para tiroides y enfermedad celíaca son recomendables en pacientes con pérdida de peso involuntaria, baja estatura, síntomas gastrointestinales persistentes, o antecedentes familiares de primer grado positivos.

**Tomografía axial computarizada, resonancia magnética y colonoscopia.** Son estudios de imagen, que se utilizan para identificar diferentes patologías en el sistema digestivo. La caracterización de las etiologías específicas y complicaciones del estreñimiento se ven facilitadas por imágenes anatómicas y funcionales que van desde la radiografía básica hasta la RM y endoscopia

**Prueba de expulsión del balón.** Mide el tiempo que requiere un paciente en una posición sentada para evacuar un globo lleno con agua o aire; en lugar de globos artificiales se pueden usar heces. El tiempo normal de expulsión varía de 1 a 5 minutos, sin embargo, la sensibilidad y la especificidad aumenta para el corte de 2 min en el estreñimiento. Un tiempo más largo es característico de los pacientes que padecen de defecación disinérgica. Aunque, la prueba es altamente sensible y específica para los trastornos defecatorios, puede haber falsos negativos en algunos pacientes, por ejemplo con laxitud pélvica (rectocele, sigmoidocele). Por otro lado, los pacientes pueden esforzarse demasiado para expulsar el globo y el resultado no expresa las funciones normales de su ano-recto.

**Manomertría anorrectal.** Evalúa la presión anal y rectal en reposo y durante el intento de defecación. También mide la sensibilidad rectal, la distensibilidad y los reflejos anorrectales. 2 de 5 alteraciones deben estar presentes durante la manometría para reconocer los trastornos defecatorios. Los valores normales deben ser: presión anal durante la defecación >90 percentil; presión anal en reposo >90 percentil; relajación anal < percentil 10; presión rectal < percentil 10 y gradiente anorrectal <10 percentil.

Se sugiere la manometría anorrectal principalmente para diagnosticar disinergia defecatoria, esta prueba se enfoca principalmente para confirmar la enfermedad de Hirschsprung. Cuando un paciente intenta defecar normalmente, aumenta la presión en el recto; este aumento es sincrónico con una disminución en la presión del esfínter anal, principalmente debido a la relajación del esfínter anal externo. Esta maniobra es voluntaria y, la incapacidad para lograr esta coordinación es observada principalmente en pacientes con disinergia defecatoria. La manometría anorrectal convencional registra datos de puntos únicos, mientras que la de alta resolución recopila datos de todo el canal anal y la parte distal del recto. Para reducir los movimientos artificiales y para mejorar la resolución espacial de las presiones anorrectales, se utilizan catéteres de alta resolución.

**Prueba de sensibilidad rectal.** Prueba sencilla con el uso de un balón que es conectado a un catéter; y el globo en el recto se llena de aire. El paciente informa primero sensaciones, deseo de evacuar, urgencia y el máximo de su tolerancia. La reducción de la sensibilidad del recto a la distensión indica hiposensibilidad; presente en el estreñimiento predominante subtipo de síndrome intestinal irritable (IIS-E), o lesiones de la médula espinal. Mientras que el aumento de la sensación indica hipersensibilidad; presente en la urgencia fecal, síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea y colitis ulcerosa. Los resultados pueden verse afectados por factores biomecánicos o estructurales propios del recto.

**Defecografía.** El material de contraste (150 mL) en el recto permite investigar la región anorrectal en reposo y durante defecación. Por lo general, se hace en caso de discrepancia entre la impresión clínica y la manometría anorrectal, o cuando se suponen alteraciones estructurales. La prueba puede revelar un tiempo prolongado de retención de material de contraste, disminución de la activación de los músculos elevadores, ausencia de una onda de desprendimiento en el recto o incapacidad para la expulsión del barrio. El inconveniente de este examen es la exposición a radiaciones, el pudor del paciente, metodología inconsistente y disponibilidad limitada. Debido a estas desventajas la defecografía no es hecha rutinariamente.

**Estudio del tránsito colónico.** Hay 3 métodos de evaluación del tránsito de heces: gammagrafía de tránsito colónico, radiografía abdominal con la ingestión de marcador radiopaco y seguimiento del movimiento de una cápsula de motilidad inalámbrica ingerida.

**Gammagrafía del tránsito colónico.** Se evalúa en base del centro geométrico (CG). El CG es el promedio ponderado de distribución del isótopo dentro del colon y las heces. Pacientes con CG a las 24 horas menor de 1,7 y CG a las 48 horas menor de 3,0 se consideran que tienen un tránsito lento.

**Radiografía.** La disminución del tiempo de tránsito se define como la presencia en una radiografía abdominal de más de 5 marcadores en el colon, después de 5 días posterior a la ingestión de la cápsula.

**Cápsula de motilidad inalámbrica.** El tránsito lento es diagnosticado por encima del percentil 95 de la sujetos normales, lo que se identifica como 59 horas.

Debido a los altos costos, la seguridad y la disponibilidad de los diferentes procedimientos; el método preferido es la radiografía abdominal tras la ingestión de marcador radiopaco. Un

estudio de tránsito colónico no puede diferenciar entre pacientes con estreñimiento de tránsito lento y defecación disinérgica aislada.

**Fecobionics.** Consiste en un taburete artificial, que recoge en un solo examen, mediciones dinámicas de múltiples variables en el proceso de defecación. Esta tecnología proporciona mediciones del ángulo de flexión, presión y perfiles geométricos, con la evaluación de la sensación. Su posible aplicación en el diagnóstico del estreñimiento crónico, incontinencia fecal, defecación disinérgica y en el entrenamiento de biorretroalimentación, el fecobionics es todavía una tecnología en investigación, aunque tiene un gran potencial.

**Pruebas de neurofisiología y electromiografía.** Registran la actividad del esfínter anal; lo que informa sobre la inervación neuronal y el diagnóstico de la función neuromuscular. La actividad anormal puede evidenciar denervación, que está presente en la lesión del nervio pudendo o síndrome de “cola de caballo”. Ambas pruebas rara vez se utilizan, debido a su limitada disponibilidad. Además, son exámenes problemáticos y dolorosos, por lo que se realiza solo en pocos centros de investigación.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento no farmacológico

Es el tratamiento de primera línea en el estreñimiento. Este enfoque se basa en educar a los pacientes sobre la dieta, la ingesta de fibra y líquidos, la actividad física, condicionamiento y entrenamiento a la hora de ir al retrete. Las fibras dietéticas son polímeros de carbohidratos y se digieren en pequeñas cantidades en el colon; pueden ser solubles e insolubles, siendo las fibras solubles las más eficaces; una de las más frecuentemente recomendada es el *Psyllium*; diversos estudios confirman su eficacia para aumentar la frecuencia defecatoria, el peso y consistencia de las heces, y una menor sensibilidad de dolor al defecar; sin embargo, *Psyllium* no mejora el tránsito del colon. La fibra insoluble, por ej., el salvado, mejora el tiempo de tránsito intestinal. En la terapia del estreñimiento, la recomendación es aumentar gradualmente la ingesta de fibra, hasta un máximo de 35 g por día. Desafortunadamente, la fibra tiene efectos secundarios que resultan de la producción de gas, tales como: molestias indeseables, flatos, o distensión abdominal, meteorismo persistente, que dura varios días, lo que amerita cambiar un suplemento de fibra por otro. Además, no todos los pacientes con estreñimiento responden al tratamiento con fibra, las excepciones son pacientes con estreñimiento de tránsito lento, defecación disinérgica y estreñimiento refractario.

La actividad física tiene una influencia positiva en los pacientes, la actividad moderada a vigorosa alivia los síntomas y mejora la calidad de vida en el síndrome de intestino irritable. Se ha demostrado una correlación entre una mayor actividad física y el aumento de los movimientos intestinales, además, una asociación entre una mayor actividad física y una menor probabilidad de estreñimiento. La terapia del estreñimiento con un aumento de la ingesta de líquidos solo es eficaz en pacientes deshidratados. La terapia de biorretroalimentación (*biofeedback*) es especialmente eficaz en pacientes con trastornos defecatorios. El objetivo principal de este tratamiento es restaurar el patrón normal de defecación y corregir la disiner-gia entre los mús-



culos del esfínter abdominal, rectal y anal, y para aumentar la percepción. Utiliza instrumentos como globos, sensores de electromiografía o manometría e intenta enseñar al paciente cómo usar la respiración para aumentar la presión en el abdomen, y cómo coordinar la relajación de los músculos del suelo anal y pélvico durante la evacuación. La terapia de biorretroalimentación se puede realizar en un consultorio o en el hogar, sin embargo, el hogar es la opción más aceptable. Estudios recientes también sugieren el uso de estimulación eléctrica para inducir la neuromodulación del colon y el piso pélvico que permita la defecación

Los trastornos orgánicos deben ser corregidos para mejorar la defecación: hemorroides, fisuras, enfermedades sistémicas y reajuste de medicamentos. En líneas generales, cuando se trata de un estreñimiento funcional es recomendable lo siguiente:

1. Escoger una hora determinada para defecar, aun sin deseos, y **nunca** reprimir el reflejo de la defecación.
2. Tomar las comidas a horas fijas y sin prisa.
3. Practicar alguna actividad física (paseos, caminatas y ejercicios aeróbicos).
4. Robustecer la “prensa abdominal” con ejercicios de los músculos abdominales.
5. Evitar el uso de laxantes como tratamiento inicial; en caso de requerir su uso, emplearlos por corto tiempo. Cuando sean necesarios, comenzar con los de primera línea, como los formadores de bolo o “bulto” fecal; seguidamente los de segunda línea, como los osmóticos y salinos, y, por último, los de tercera opción con más efectos adversos, como los estimulantes de la motilidad intestinal y emolientes.
6. Tomar abundantes líquidos, preferiblemente agua, de 1,5 a 2 litros diarios, mejor en la mañana para evitar la nicturia. Al agua se le puede añadir avena o jugo de limón con un edulcorante.
7. Consumir abundante fibra vegetal (20 a 30 g diarios). Esta no es digerida por las secreciones gastrointestinales del humano y contiene celulosa, polisacáridos naturales (psilio), pectina y otras sustancias como linina, cutina, ceras y glucoproteínas. Estas fibras fijan agua y iones en la luz del colon, lo que ablanda y aumenta el volumen de las heces; además, mantienen el crecimiento bacteriano que aumenta la masa fecal y generan metabolitos con efecto laxante, que incrementa la velocidad del tránsito colónico. Las fibras también reducen el LDL-colesterol plasmático y disminuyen la presión rectosigmoidea intraluminal (que está aumentada en estos pacientes), lo que alivia los síntomas del síndrome de intestino irritable y la enfermedad diverticular del colon. Los alimentos más indicados son los granos integrales (leguminosas) y cereales (salvado de trigo, avena, cebada), pan integral, preparaciones comerciales de cereales secos, a las dosis de 2 o más cucharadas diarias; además, tomate, calabacín, naranja completa, cambur maduro, lechosa y *grapefruit*. También son recomendables los alimentos con efecto laxante como ciruelas, de 2 a 4 diarias, y jugo de tamarindo. Cuando los alimentos y la ingestión de fibras no controlan el estreñimiento se debe complementar con laxantes.
8. En casos extremos, refractarios, inercia colónica y gran morbilidad se debe plantear la colectomía e ileorrectostomía, o colectomía subtotal con ileostomía o una bolsa ileoanal.

Existen sustancias vegetales con propiedades laxantes suaves, como psilio (*Plántago ovata*, *Psyllium muciloide* y *Psyllium husk*), sustancia mucilaginoso hidrófilica que se usa en preparados comerciales a la dosis de 1 a 2 cucharadas disueltas en agua una o dos veces al día o a la hora de acostarse. El agar-agar también es mucilaginoso, se obtiene de algas del género *Gelidium*, absorbe agua, modifica el volumen y la consistencia de las heces y no es absorbido; puede producir cólicos y borborigmos; la dosis es de 1 a 2 cucharadas al acostarse con suficiente agua. El policarbofilo cálcico es una resina poliacrílica, hidrófilica, no absorbible, que aumenta el volumen y ablanda las heces; se usa a la dosis de 1 g una o dos veces al día con abundante agua. La metilcelulosa a la dosis de 2 g VO tres veces diarias.

## Tratamiento farmacológico

Cada paciente con estreñimiento crónico requiere un enfoque terapéutico individualizado, por lo que es difícil proporcionar un algoritmo de tratamiento universal o pautas específicas. La ausencia de comparaciones de medicamentos estandarizados y validados dificultan la definición de recomendaciones fijas. A continuación se describen los medicamentos aceptados para el estreñimiento; que incluyen los laxantes, estimuladores de la motilidad intestinal, laxantes emolientes o reblandecedores, secretagogos, agonistas serotoninérgicos, probióticos, prebióticos y otros agentes.

### Laxantes

Son sustancias que tienen la propiedad de reblandecer las heces y facilitar su expulsión; a dosis elevadas tienen acción catártica o purgante, por lo que se emplean para limpiar el tubo digestivo en procedimientos diagnósticos (imágenes y endoscopias). Por su eficacia y disponibilidad, son los productos farmacéuticos más utilizados para el tratamiento del estreñimiento. Se deben usar en caso de fracaso del manejo no farmacológico, nunca de primera elección, preferiblemente en la noche y jamás en forma prolongada, dados sus efectos adversos y la dependencia a ellos. De acuerdo con su mecanismo de acción se dividen en osmóticos (hidrófilicos), estimuladores de la motilidad intestinal, laxantes emolientes o reblandecedores con propiedades tensoactivas y otros. Generalmente, los laxantes comerciales incluyen mezclas de preparados de sustancias vegetales, estimuladores de la motilidad colónica y lubricantes.

**Laxantes osmóticos.** Son denominados laxantes formadores de volumen; modifican el gradiente osmótico en el intestino y dan como resultado una secreción mayor de agua y electrólitos en el intestino, y en última instancia se absorben pobremente en la luz intestinal, aumentan el volumen de las heces y disminuyen su consistencia. Por lo general, se toleran bien a largo plazo. Se clasifican en carbohidratos no absorbibles (Polietilenglicol), lactulosa, sorbitol al 70%: 15 a 60 mL VO dos veces al día, manitol y glicerina en supositorios, y sales como sulfato de magnesio (sal de Epsom), hidróxido de magnesio (leche de magnesia) 5 a 15 mL VO tres veces al día; fosfato de sodio (*fleet phospho-soda*) 20 a 30 mL VO dos veces al día con agua abundante. Uno de los laxantes osmóticos de uso común es el polietilenglicol; es significativamente eficaz para aumentar el número de deposiciones, reducir el esfuerzo y disminuir la necesidad de usar laxantes de rescate. Estudios que comparan polietilenglicol y lactulosa demuestran que el polietilenglicol es más efectivo en el tratamiento del estreñimiento, y es mejor tolerado. La dosis

diaria recomendada de polietilenglicol es de 10 a 20 g diarios. A pesar de la gran efectividad del polietilenglicol, tiene eventos adversos, como diarrea o distensión.

**Solución electrolítica de polietilenglicol (Colyte®).** (mezcla de alfa-hidro-omega-hidroxi-poli (oxi-1,2-etanodil) 60 g; cloruro sódico 1,4 g; cloruro potásico 0,7 g; bicarbonato sódico 1,6 g; sulfato sódico anhidro 5,6 g, es muy útil como laxante. Se mezcla en 1 litro de agua y se deja en refrigeración; para el estreñimiento refractario, 250 a 500 mL VO diarios de la solución preparada, y para la colonoscopia hasta 70 kg de peso 3 L; entre 70 y 90 kg 4 L y más de 90 kg 5 L (6 horas previas al estudio).

**Lactulosa.** Es un disacárido sintético que no puede ser hidrolizado o digerido por la *lactasa* intestinal por lo que una vez en el colon es hidrolizada por las bacterias que la fermentan en ácido láctico, fórmico y acético. Estos ácidos orgánicos acidifican las heces, forzando la evacuación. No ocasiona trastornos electrolíticos por lo que pueden utilizarse en pacientes debilitados. Comercialmente está disponible en jarabe a una dilución de 10 g por 15 mL (2.000 mmol/L) y en polvo para solución. La dosis recomendada es de 10 a 20 g por día que equivale de 15 a 30 mL que deben dividirse en dos o 3 tomas diarias. En personas sanas, hasta 80 g de lactulosa pueden ser metabolizadas diariamente por las bacterias colónicas, por lo que las dosis recomendadas raramente producen diarrea abundante. Puede producir náuseas, vómitos, cólicos, molestia y distensión abdominal.

**Sorbitol.** El sorbitol y el manitol son alcoholes de azúcar que de manera similar a la lactulosa, son pobremente absorbibles en el intestino delgado. El sorbitol, a la dosis de 10,5 g en 15 mL tiene la misma efectividad que una dosis similar de lactulosa, y a un costo menor. Aunque la efectividad es similar al hidróxido de magnesio, se asocia con menos náuseas. El sorbitol se puede encontrar en diferentes preparaciones, dulces y gomas de mascar.

**Laxantes salinos.** Como el citrato y sulfato de magnesio (sal de Epsom), fosfato disódico, fosfato de sodio que transportan agua a la luz del intestino delgado y grueso; también pertenecen al grupo de los laxantes osmóticos. Cabe destacar que se sugiere beber agua mineral natural rica en sulfato de magnesio, por su eficacia, bajo costo y naturalidad; con la ingesta diaria mínima de sulfato de magnesio de 20 mmol. No obstante, el consumo de agua mineral y otros laxantes salinos debe ser cuidadosamente considerado en pacientes de edad avanzada o con riesgo de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal e hipertensión arterial.

## Estimuladores de la motilidad intestinal

Constituyen un grupo de fármacos que estimula directamente el plexo mientérico de Auerbach y con ello la actividad motora intestinal, además aumentan la secreción de agua y electrólitos hacia la luz intestinal. Generalmente se prescriben como el siguiente paso para el manejo del estreñimiento funcional. Estos laxantes se utilizan principalmente como terapia de rescate, cuando no hay deposiciones durante 3 días. Deben tomarse aproximadamente media hora después del desayuno con el fin de sincronizar el efecto de la medicación con la respuesta gastrocólica. Los laxantes estimulantes se dividen en: agentes surfactantes activos, como el docusato y las sales biliares; los derivados difenilmetanos, como la fenolftaleína, el bisacodil y el picosulfato de sodio; además, el ácido ricinoleico y las antraquinonas, como senna y cáscara sagrada. Los

agentes surfactantes activos son el docusato, difenilmetanos (bisacodil y fenolftaleína) y los derivados antraquinónicos

**Docusato.** Este grupo de laxantes son detergentes con efectos modestos sobre el transporte mucoso de iones. El docusato de sodio y de calcio han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de estreñimiento ocasional. El docusato permite al agua interactuar con las heces sólidas, lo cual las suaviza. Otro agente surfactante son las sales biliares; hasta 20% de los pacientes poscolecistectomizados desarrollan diarrea biliar. Si las sales biliares se administran de forma externa, se puede superar la capacidad absorbente de estas en el íleon, y al pasar hacia el colon, disminuyen la absorción de agua y electrólitos. El uso de ácido cólico 0,25 g VO, administrado con los alimentos, aumenta la frecuencia y disminuye la consistencia de las evacuaciones; pero no puede dársele un grado de recomendación.

**Difenilmetanos (bisacodil y fenolftaleína).** La fenolftaleína inhibe la absorción intestinal de agua y tiene efectos sobre las prostaglandinas y bombas de sodio-potasio; es absorbida y pasa por la circulación enterohepática, lo cual prolonga su efecto. Fue retirada por la FDA por estudios en roedores que sugerían carcinogenicidad, aunque ningún estudio epidemiológico apoyó este efecto. Actúan a las 6 horas y pueden producir diarrea copiosa, colitis inflamatoria, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome parecido al lupus, gastroenteropatía perdedora de proteínas y osteomalacia. Por esta razón, su uso se debe restringir a períodos muy cortos. El bisacodil se usa a la dosis de 5 a 10 mg VO una vez, la fenolftaleína 90 mg VO en la hora sueño y el picosulfato sódico 5 a 10 mg/día.

**Derivados antraquinónicos.** Incluyen el dantrón y su derivado glicósido que están contenidos en el fruto de Senna (Senósidos A y B de *Cassia acutifolia* o *Cassia augustifolia*), ruibarbo, cáscara sagrada y aloe. Estimulan la motilidad intestinal y actúan a las 6 horas. Eventualmente pueden producir nefritis y melanosis coli.

### Laxantes emolientes o reblandecedores

Tienen propiedades tensoactivas, disminuyen la tensión superficial del bolo fecal, lo cual permite su mezcla con sustancias acuosas y grasa, factor este que humedece, lubrica y reblandece las heces; además, alteran la permeabilidad intestinal, por lo que aumentan la secreción de agua y electrólitos en su luz. Incluyen los docusatos, el aceite de castor o ricino, 15 a 60 mL VO hora sueño, ácido dehidrocólico y poloxaméros. El dioctil sulfosuccinato sódico (docusato sódico) es un semisintético útil en los pacientes estreñidos crónicos, ancianos, inválidos o confinados temporalmente al lecho; tiene la particularidad de ser hepatotóxico; la dosis es de 85 mg VO a la hora de acostarse. Otros laxantes como el aceite mineral y el petrolato son agentes emolientes que tienen la propiedad de impedir la absorción del agua, así como suavizar, reblandecer y lubricar las heces; no son muy recomendados para uso prolongado por sus efectos adversos como la neumonitis lipídica y malabsorción de vitaminas liposolubles.

### Secretagogos

Los secretagogos o agentes prosecretorios controlan el estreñimiento al modular los canales iónicos del epitelio, que mejoran la secreción y el tránsito colónico. La síntesis intracelular de

guanósín monofosfato cíclico (GMPc) es estimulada por la activación del receptor de *guanilato ciclasa*, más tarde la *proteína cinasa II*, dependiente de GMPc se promueve para fosforilar la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, aumentando así la secreción de cloruro y el movimiento paracelular de agua y sodio en la luz intestinal. Se describe la lubiprostona, linaclotida, plecanatida y el tenapanor.

1. **Lubiprostona.** Es un ácido graso bicíclico derivado de la prostaglandina. Activa los canales de cloro 2 en las células epiteliales del tracto gastrointestinal, abre la proteína 2 del canal de cloruro y provoca la secreción del cloruro en el intestino. La dosis es de 24 µg VO dos veces al día aumenta los movimientos intestinales espontáneos 24 a 48 horas después de la primera dosis. Se usa para el manejo de la constipación crónica idiopática, síndrome de intestino irritable (variedad estreñimiento) y constipación inducida por opioides. Los efectos adversos frecuentes, que dependen de la dosis, son náuseas, diarrea y cefalea.
2. **Linaclotida.** Es un péptido agonista de la *guanilato ciclasa 2C* que se une a los receptores de *guanilato ciclasa-C* y los activa, lo que conduce a la absorción de sodio y secreción de cloruro y bicarbonato. La linaclotida tiene éxito en lograr movimientos intestinales espontáneos completos en pacientes con estreñimiento y síndrome de intestino irritable (variedad estreñimiento). El efecto secundario más común es la diarrea que puede ocurrir durante las primeras 4 semanas de terapia.
3. **Plecanatida.** También puede activar los receptores de *guanilato ciclasa-C*, por lo que tiene efectos similares a linaclotida. Plecanatida, 2 mg una vez al día, mejora eficazmente la calidad de vida en pacientes, debido al aumento de los movimientos intestinales espontáneos. La diarrea es un efecto secundario, pero es raro que pueda interrumpir el tratamiento.
4. **Tenapanor.** Es un inhibidor de la isoforma 3 del intercambiador de sodio e hidrógeno. Al disminuir la absorción de fosfato y sodio, aumenta el tránsito líquido y el número de defecaciones, también alivia el dolor abdominal. El efecto secundario común es la diarrea, mientras que son menos frecuentes la distensión abdominal, mareos, sangrado rectal y la flatulencia. La dosis recomendada de tenapanor es de 50 mg VO dos veces al día.

## Agonistas serotoninérgicos

Al activar el receptor 4 de 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>4</sub>) ubicado en el tracto gastrointestinal, estimulan la secreción del intestino y su motilidad. Se tiene la prucaloprida y el velusetrag.

1. **Prucaloprida.** Es un agonista altamente selectivo del receptor 5-HT<sub>4</sub>, es bien tolerado y seguro para pacientes con enfermedades cardiovasculares. Tiene éxito en el aumento del número de deposiciones por semana. Además, mejora los síntomas anorrectales y abdominales, como el dolor y la distensión abdominal. Los efectos secundarios son raros: cefalea, dolor abdominal, náuseas y diarrea. La dosis diaria de prucaloprida es de 2 mg VO al día.
2. **Velusetrag.** Es un agente nuevo, que tiene una gran actividad intrínseca y un alto grado de selectividad por el receptor 5-HT<sub>4</sub>. Al acelerar el vaciamiento gástrico y reducir el tiempo de tránsito intestinal y colónico, velusetrag se considera un tratamiento eficaz para el estreñimiento. Se ha demostrado que no tiene interacciones con otros medicamentos y no tiene efectos adversos sobre el sistema cardiovascular.

**Nota.** Algunos agonistas de 5-HT<sub>4</sub> (tegaserod, cisaprida) están actualmente restringidos en el estreñimiento debido a los posibles efectos secundarios en el sistema cardiovascular.

Cuando el estreñimiento se prolonga por varios días a semanas, es favorable el uso de las siguientes alternativas: enemas con laxantes osmóticos a base de fosfatos o medio litro de agua tibia jabonosa o supositorios de glicerina o pequeños enemas de agua del chorro (bicarbonatada) o de aceite que promuevan la expulsión de las heces retenidas, la impactación fecal y las fecalomas. Si no es posible obtener la evacuación con estas medidas se recomienda la extracción manual.

### Probióticos y prebióticos

En la actualidad varias especies y cepas probióticas han sido sugeridas como agentes beneficiosos relacionados con las enfermedades gastrointestinales y la motilidad intestinal. Muchos estudios confirman su eficacia en pacientes adultos con estreñimiento, basada en la mejoría del tránsito y consistencia de las heces, mayor frecuencia de evacuación y disminución de la flatulencia. Además, se ha demostrado que los probióticos son específicos de especie y cepa, y que las cepas multiespecíficas con *Bifidobacterium lactis* tienen los efectos más beneficiosos. Sin embargo, ha sido difícil proporcionar pautas específicas en este punto.

### Otros agentes

Los pacientes tratados regularmente con opioides (codeína) son un grupo desafiante en el tratamiento del estreñimiento crónico. El porcentaje estimado de pacientes que sufren estreñimiento tras el uso de opioides, que ralentizan el tránsito intestinal, oscila entre un 50% y 90%. Para el tratamiento del estreñimiento e íleo inducido por opioides, se utilizan antagonistas de los receptores opioides  $\mu$  que actúan periféricamente, no alteran el efecto analgésico y mejoran los efectos adversos de los opioides relacionados con el tracto gastrointestinal, como estreñimiento, náuseas y vómitos. Este grupo está representado por bromuro de metilnaltrexona, alvimopan y naloxegol. Metilnaltrexona está indicado en pacientes que reciben cuidados paliativos con estreñimiento inducido por opioides y enfermedad avanzada, después que la terapia con laxantes sea insuficiente. Recientemente, también se aprobó para la terapia inducida por opioides en pacientes adultos con dolor crónico no oncológico.

**Elobixibat.** Aumenta la concentración de ácidos biliares en el colon; al inhibir el transporte ileal de estos; lo que conduce a la mejoría del tiempo de tránsito intestinal y la defecación. Se ha demostrado una tasa de mejora del 74% en el movimiento intestinal. Elobixibat es un medicamento generalmente seguro, sin embargo, puede causar trastornos leves como diarrea, distensión, alteración de las pruebas hepática, dolor o náuseas.

**Ácido quenodesoxicólico.** Se ha prescrito para tratar los cálculos vesiculares; actualmente se ha usado para tratar el estreñimiento debido a su efecto adverso, la diarrea.

**Colchicina.** Debido a su efecto secundario, que es la diarrea, resulta beneficiosa en la terapia del estreñimiento. La colchicina reduce el tiempo de tránsito intestinal y aumenta los movimientos intestinales espontáneos. La terapia a largo plazo con colchicina tiene efectos secundarios (diarrea, náuseas), mientras que la neuropatía y la miopatía ocurren muy raramente.

## Otras posibilidades de tratamiento

La acupuntura y electroacupuntura son modalidades de tratamientos chinos. Pacientes con estreñimiento grave pueden ser tratados con acupuntura, sin embargo, no deben tener comorbilidades, y su estreñimiento no debe ser causado por otras enfermedades o el uso de medicamentos. Otras alternativas son el trasplante de microbiota fecal y finalmente el tratamiento quirúrgico.

**Trasplante de microbiota fecal.** Debido a que la disbiosis de la microbiota intestinal es una posible causa de estreñimiento, el trasplante de microbiota fecal, se ha sugerido como un método de tratamiento. Esta terapia parece ser eficiente, pero de corta duración. La tasa de remisión, después de 3 meses de seguimiento alcanza el 14,7%. No obstante, se puede colonizar con éxito el intestino del receptor por la microbiota del donante hasta 1 año después del trasplante.

**Tratamiento quirúrgico.** El tratamiento quirúrgico del estreñimiento se reserva para casos refractarios, con tránsito intestinal lento que no han podido ser controlados exitosamente, de otra manera. Las dos principales modalidades de tratamiento son la cecostomía y la colectomía. Se utilizan diferentes técnicas como: colectomía segmentaria con anastomosis (ileorrectal, ileosigmoidea o cecorectal), proctocolectomía con anastomosis ileoanal. Cada paciente requiere un abordaje individual. Es necesario que el tratamiento quirúrgico se haga en instituciones expertas. Estos procedimientos también se pueden hacer por vía laparoscópica.

## Bibliografía

- American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation. *Gastroenterology*. 2013; 144: 218-238.
- Bharucha A, Lacy B. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology*. 2020; 158: 1232-1249.
- Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1360-1366.
- Milosavljevic T, Popovic D, Mijac D, et al. Chronic constipation: Gastroenterohepatologist's approach. *Dig Dis*. 2022; 40: 175-180.
- Remes J, Gómez O, Icaza M, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011; 76(2): 141-154.
- Talley N, Lash KL, Baum Ch LL. A Gap in our understanding chronic constipation and its comorbid conditions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 7: 9-19.
- Włodarczyk J, Wasniewska A, et al. Current overview on clinical management of chronic constipation. *J. Clin. Med*. 2021; 10(1738): 1-17.



## CAPÍTULO 26

# DIVERTICULOSIS DEL COLON

LEYDA ALDANA-DELGADO, DIANA JULISSA CEVALLOS-VEGA,  
ZAIDA L. ALBARRACÍN G.

### INTRODUCCIÓN

Los divertículos del colon, descritos por primera vez en 1700, hoy en día constituyen una de las patologías gastrointestinales más comunes en el mundo occidental. Se deben a pequeñas evaginaciones de la mucosa y submucosa, de 0,5 a 1 cm de tamaño, que protruyen a través de una debilidad de la capa muscular del colon (sitio de penetración de las arterias que irrigan el órgano). No poseen capa muscular y solo están cubiertos por la serosa; por lo que son considerados falsos divertículos. Predominan en el colon descendente y sigmoides (90%), en donde el intestino es más estrecho y la presión intraluminal es más elevada. La diverticulosis es más frecuente en los países en los que la dieta se basa en alimentos refinados con poca fibra insoluble, y aumenta considerablemente con la edad; de manera que, alrededor del 60% de los adultos mayores de 60 años la presenta. Otros factores asociados son la obesidad, sedentarismo, tabaco, alcohol y uso de AINE. Se ha descrito una asociación entre el sexo femenino y la gravedad de la diverticulosis.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con diverticulosis son asintomáticos; sin embargo, puede presentarse un cuadro clínico semejante al síndrome de intestino irritable, caracterizado por dolor crónico intermitente, espontáneo o provocado con la palpación en los cuadrantes inferiores; puede acompañarse de meteorismo, estreñimiento en un 90% y diarrea en el 25%. Es posible palpar una masa en la fosa ilíaca izquierda que corresponde a la hipertrofia del sigmoides. La diverticulosis también simula otras enfermedades y, por consiguiente, es importante descartarlas, como: enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de colon, enfermedad inflamatoria pélvica, absceso tubo-ovárico, cistitis, e implantaciones colónicas de la endometriosis. Las complicaciones más importantes de la diverticulosis son la diverticulitis, perforación, hemorragias, fístulas (colovesical y colovaginal) y obstrucción. La perforación de un divertículo a la vejiga ocasiona una fístula colovesical con neumaturia.

## Diverticulitis

Cuando los divertículos se ensanchan, la cavidad se llena de materia fecal y puede originar ulceraciones, abscesos, perforaciones, fístulas (vejiga, piel, retroperitoneo), neumoperitoneo y peritonitis generalizada. La infección de los divertículos (diverticulitis) ocasiona un dolor intenso en los cuadrantes inferiores del abdomen, particularmente en las fosas ilíacas; generalmente se infectan con anaerobios (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* y *Fusobacterium*) y gérmenes gramnegativos aerobios, especialmente *Escherichia coli* y *Streptococcus* spp. Se acompaña de fiebre, náuseas, vómitos, íleo paralítico, leucocitosis y aumento de la VSG. Cuando el dolor ocurre en la fosa ilíaca derecha se confunde frecuentemente con la apendicitis aguda. El proceso inflamatorio persistente puede conducir a una estenosis del colon, que origina un cuadro de obstrucción intestinal, caracterizado por distensión abdominal y constipación. La *clasificación de Hinchey* de la diverticulitis en 4 estadios, orienta su pronóstico: estadio 1: absceso pequeño pericólico o mesentérico; estadio 2: absceso grande, pero localizado; estadio 3: diverticulitis perforada con peritonitis localizada y, estadio 4: divertículo perforado a la cavidad libre con peritonitis generalizada y neumoperitoneo; que es de mal pronóstico.

## Hemorragias

La erosión de la red arterial que recubre el divertículo puede causar una rectorragia brusca, indolora y de escasa cuantía; sin embargo, puede ser masiva, con tendencia al choque hemorrágico; particularmente en personas de edad avanzada, sobre todo cuando se asocia a enfermedades crónicas cardiovasculares, renales, respiratorias y el uso de antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel). La hemorragia cede espontáneamente hasta en un 80%, y puede recurrir hasta en un 20%. Aunque los divertículos predominan en el colon descendente, la hemorragia ocurre en un 70% en el colon ascendente, y muchas veces solo se detecta con la presencia de sangre oculta en las heces. En estos pacientes se deben descartar trastornos de la coagulación determinando el tiempo de sangría, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y recuento plaquetario.

## DIAGNÓSTICO

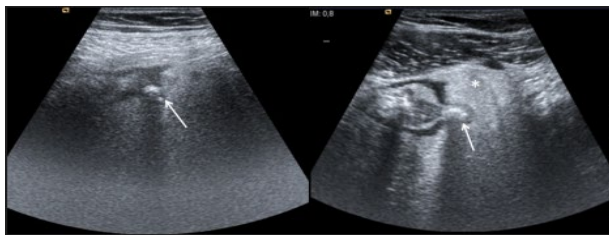
El diagnóstico de la enfermedad generalmente es clínico; sin embargo, se debe confirmar con estudios de imagen y endoscopia:

**Radiografía simple del abdomen.** Es útil para el diagnóstico de complicaciones como la peritonitis, neumoperitoneo y los abscesos pélvicos.

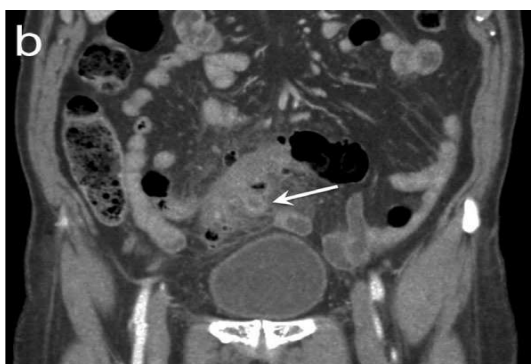
**Ultrasonido.** Permite identificar abscesos, engrosamiento de la pared colónica y signos de diverticulitis (FIG. 16).

**TC abdominopélvica.** Es el procedimiento de elección con 97% de sensibilidad y 100% de especificidad. El uso de medio de contraste hidrosoluble por enema permite precisar los estadios de Hinchey y definir en alto porcentaje la existencia de espasmos, fístulas y cáncer de colon. Es necesaria para hacer drenajes percutáneos dirigidos; además, es el procedimiento de elección para detectar inflamación de la grasa pericólica, divertículos, engrosamiento de la pared, peritonitis y fístulas (FIG. 17 y 18).

**FIG. 16.** Ultrasonido en modo B en la fosa ilíaca izquierda con engrosamiento parietal del colon, imagen diverticular (flechas) e hiperecogenicidad de la grasa (asterisco).



**FIG. 17.** TC con reformateo multiplanar (RMP) coronal de la pelvis. Diverticulitis aguda del colon, Hinchey 2<sup>a</sup>. Se identifica el divertículo responsable, con pared engrosada (flecha), desflecamiento del contorno sigmoideo y edema de la grasa perisigmoidea.



**FIG. 18.** TC con reformateo RMP coronal del abdomen. Diverticulitis aguda del sigmoide proximal complicada con peritonitis fecaloidea (Hinchey 4). Imágenes de “miga de pan” (\*) por fuga de material fecal a retroperitoneo y cavidad peritoneal (flecha).



**Colonoscopia.** Debe hacerse 6 semanas después de una diverticulitis para identificar los divertículos, los sitios de sangrado y, lo más importante, la búsqueda de las enfermedades que simulan la diverticulosis (cáncer, pólipos y enfermedad inflamatoria del colon). El colon por enema y la colonoscopia no se deben indicar en los procesos agudos de diverticulitis, particularmente en los primeros diez días de producida la crisis aguda, por la posibilidad de provocar perforaciones y sus consecuencias (**FIG. 19**).

**FIG. 19.** Imagen endoscópica que muestra la abertura de un divertículo y la inflamación del tejido que la rodea.



**Arteriografía del tronco celíaco.** Permite visualizar el sitio del sangrado cuando la hemorragia es mayor de 0,5 mL por minuto. Es útil en la hemorragia masiva para determinar el sitio de sangrado para una eventual resección colónica.

**Gammagrafía con radioisótopos.** Es segura, sencilla y no invasiva; detecta sangrados colónicos hasta de 0,1 mL por minuto.

## TRATAMIENTO

La diverticulosis del colon sigue su curso natural y parece no ser modificada por ningún tratamiento. Sin embargo, es importante insistir en la dieta y los agentes que aumentan el volumen y ablandan las heces, así como las medidas que alivien la tensión emocional y ansiedad del paciente. Se hará una descripción del tratamiento médico de la diverticulitis y su tratamiento quirúrgico.

Se debe insistir en la dieta rica en fibras; es muy útil para el estreñimiento y la defecación dolorosa, frecuente en estos pacientes. El aumento del volumen fecal por la fibra acelera el pasaje de las heces y mantiene distendida la pared del colon, previniendo la formación de grandes cámaras musculares que elevan la presión dentro del colon. La dieta rica en fibra se obtiene con el trigo sin refinar (germen de trigo, pan y galletas de trigo integral), hojuelas de avena, All Bran o 100 Bran, Top-Form, müsli, casabe, granos (habas, frijoles, caraotas, maíz de mazorca), berenjena, brócoli, espinacas, vainitas, ñame, ocumo, yuca, zanahoria, naranjas, bananas maduras y plátano. En caso de que la dieta sea insuficiente para controlar el estreñimiento se puede complementar con agentes que aumenten el volumen del bolo fecal, como el psyllium hidrofílico muciloide: una cucharadita VO dos o tres veces al día, mezclada en un vaso de agua; es recomendable tomar hasta 2 litros de agua al día. También se pueden usar laxantes suaves como el agar-agar, el aceite mineral e hidróxido de magnesio (leche de magnesia). Para aliviar el dolor abdominal recurrente se puede indicar cualquier mezcla de antiespasmódicos y analgésicos media hora antes de cada comida (ver cap. de estreñimiento).

Los tranquilizantes para aliviar el estado emocional del paciente son el lorazepam, 1 mg VO día o dos veces al día; o el alprazolam a 2 mg diarios o dos veces al día.

Cuando ocurre inflamación de un divertículo (diverticulitis grave) o perforación con peritonitis localizada, los pacientes deben recibir un tratamiento estricto.

1. **Dieta absoluta** y colocación de una sonda nasogástrica si hay signos de obstrucción intestinal.
2. **Soluciones hidroelectrolíticas** por vía parenteral según las necesidades del paciente.
3. **Antibióticos de amplio espectro** como piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulánico, imipenem, meropenem o combinación de antibióticos como moxifloxacino 400 mg IV c/24 h más metronidazol 500 mg IV c/8 horas. En caso de peritonitis generalizada y choque séptico se debe usar clindamicina y carbapenémicos. Los antibióticos se deben mantener por una a dos semanas hasta que desaparezca el dolor, la fiebre y se reactiven los ruidos intestinales. El tratamiento a largo plazo, en pacientes asintomáticos, es la rifaximina (antibiótico de amplio espectro poco absorbible, a la dosis de 200 mg VO c/8 por 10 días); disminuye los síntomas y la repetición de la diverticulitis. La alimentación deberá comenzarse con líquidos y después dieta blanda alta en residuos, asociada a *psyllium*. En casos graves (estadio 3 y 4), muchas veces es necesaria una laparotomía para drenajes y colostomía temporal.

**Cirugía.** Algunos autores consideran la resección electiva del colon comprometido para evitar las recidivas (30% después del primer ataque y 90% después del segundo). Sin embargo, la mayoría de estos pacientes reincide, pero con cuadros moderados que no ameritan hospitalización.

La laparotomía exploradora, la colostomía proximal o yeyunostomía de urgencia se indica en caso de peritonitis localizada o generalizada, abscesos, fístulas, obstrucciones, hemorragias o falta de respuesta a los antibióticos. En caso de cirugía electiva (obstrucción parcial, fístulas, diverticulitis recurrente o sospecha de cáncer) es conveniente esterilizar el colon previamente antes de la intervención con antibióticos de acción intestinal como el metronidazol. En los pacientes con hemorragia grave se ha empleado la vasopresina por infusión continua y directa en el tronco celíaco. Cuando el sangrado amenaza la vida del paciente, algunas veces es necesaria la resección de emergencia del colon sangrante, e inclusive la colectomía total. La dieta después de una rectorragia debe ser a base de líquidos, y posteriormente, blanda, con poco residuo.

## Bibliografía

- Burgell R, Muir J, Gibson P. Pathogenesis of Colonic Diverticulosis: Repainting the Picture. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 11(12): 1628-1630.
- Female Gender: A Risk Factor for Severe Diverticulosis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007; 65(5): AB269.
- Feuerstein JD, Falchuk KR. Diverticulosis and diverticulitis. *Mayo Clin Proc*. 2016 Aug; 91(8): 1094-104.
- Flor N, Soldi S, Zanchetta E, Sbaraini S, Pesapane F. Diverticular disease of the colon: News from imaging. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Oct; 50 Suppl 1: S23-5.
- Humes D, Smith JK, Spiller RC. Colonic diverticular disease. *BMJ Clin Evid*. 2011 Mar 14; 2011: 0405.
- Jacobs DO. Diverticulitis *N Engl J Med*. 2007; 357(20): 2057-2066.
- Kurome M, Kato J, Shiratori Y. Drinking and Smoking Habit, But Not Colonic Neoplasm, Is Associated with Diverticulosis: Analysis of 13,695 Consecutive Colonoscopy Performed Cases. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005; 61(5): AB257.
- Latella G, Scarpignato C. Rifaximin in the management of colonic diverticular disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 585.
- Maruyama Y, Yamada M, Manabe N, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Colonic Diverticulosis—Analysis from Japanese Multicenter Prospective Cross-Sectional Study. *Gastroenterology*. 2013; 144(5): S-782.

- Peery A, Barrett P, Park D, et al. A High-Fiber Diet Does Not Protect Against Asymptomatic Diverticulosis. *Gastroenterology* 2012; 142: 266-272.
- Peery A, SandLer R. Diverticular Disease: Reconsidering Conventional Wisdom. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 11(12): 1532-1537.
- Peery A, SandLer R, Ahnen D, et al. Constipation and a Low-fiber Diet Are Not Associated With Diverticulosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; 11(12): 1622-1627.
- Pohl J. Colonic Diverticulosis. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013; 1(2): 309-310.
- Saavedra-Perez D, Curbelo-Peña Y, Sampson-Davila J, et al. Management of symptomatic uncomplicated diverticular colon disease: A systematic review of diagnosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug-Sep; 44(7): 497-518.
- Stollman N, Picchio M, Biondo S, Lahat A, et al. Critical Issues on diverticular disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019 Dec 19; 28(suppl. 4): 35-38.
- Touzio J, Dozois E. Diverticulosis and acute diverticulitis. *Gastroenterol Clin N Am*. 2009; 38: 513.
- Zaidi E and Dalay B. CT and clinical features of acute diverticulitis in an urban U.S. population: Rising frequency in young, obese adults. *AJR*. 2006; 187: 689-694.

## CAPÍTULO 27

# ENFERMEDAD DE CROHN

GABRIEL DELGADO, KARINS DEL VALLE SIMANCA-ORTIZ,  
GERARDO CASANOVA-ARAQUE

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn, inicialmente descrita como una “ileitis terminal”, consiste en un proceso inflamatorio crónico, transmural e idiopático del intestino que a menudo conduce a fibrosis y síntomas obstructivos, y puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca al ano. Esta enfermedad se considera que es el resultado de un desbalance entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Aproximadamente el 30% de los casos se localiza en el intestino delgado, particularmente en el íleon terminal, 30% en el colon y el 40% en ambos. La enfermedad ha aumentado en cualquier edad pero, en niños y adolescentes es la enfermedad crónica digestiva más importante; sin embargo, la edad pico de incidencia es la tercera década de la vida, y la tasa de incidencia disminuye con la edad.

La prevalencia de la enfermedad de Crohn es mayor en áreas urbanas que rurales, y en las clases socioeconómicas más altas. Una hipótesis que explica la discrepancia de la incidencia entre las naciones desarrolladas y en vías de desarrollo es la “hipótesis de la higiene”; esta sugiere que las personas expuestas a infecciones en la infancia, o condiciones insalubres adquieren microorganismos potencialmente “amigables” que promueven el desarrollo de las células T reguladoras; otra posibilidad es que desarrollan un “repertorio inmunitario suficiente” al estar expuestos a múltiples microorganismos nocivos. Las personas de países desarrollados presentan una mayor incidencia de patologías autoinmunitarias crónicas, que incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, sarcoidosis, entre otras. La enfermedad de Crohn es rara en el medio tropical, se observa en inmigrantes de raza blanca, sus descendientes y, esporádicamente, en nativos.

Macroscópicamente la anormalidad inicial es hiperemia y edema de la mucosa afectada; luego, úlceras superficiales que se forman sobre agregados de linfocitos, que se observan como machas rojas o depresiones de la mucosa; posteriormente, las ulceraciones se profundizan y forman úlceras serpiginosas, localizadas longitudinalmente y transversalmente sobre una mucosa inflamada, que dan el aspecto de “mucosa en empedrado”. Las lesiones son a menudo segmentadas, siendo separadas por áreas de mucosa sana y son referidas como “lesiones que saltan”. La inflamación transmural resulta en engrosamiento de la pared del intestino y disminución de su luz. A medida que la enfermedad progresa se complica con obstrucción o úlceras profundas que conducen a la fistulización por vía de los tractos sinuosos, penetran la serosa con microperforaciones, formación de abscesos y adherencias que favorecen la malabsorción intestinal.



Microscópicamente, la lesión inicial empieza como un infiltrado inflamatorio focal alrededor de las criptas, seguido por ulceración superficial de la mucosa, más tarde, las células inflamatorias invaden las capas más profundas y en ese proceso empiezan a organizarse granulomas no caseosos. Los granulomas se extienden a través de las capas de la pared intestinal, afectan el mesenterio y los ganglios linfáticos regionales. La infiltración de neutrófilos dentro de las criptas forma abscesos, que conducen a la destrucción de la cripta y atrofia de la pared colónica; lo mismo puede suceder en el intestino delgado. Las ulceraciones se presentan en áreas de mucosa normal y aunque la formación de granulomas es patognomónica de la enfermedad, su ausencia no excluye el diagnóstico.

La obstrucción inicialmente es causada por edema de la mucosa y espasmo del intestino; es intermitente y a menudo reversible con medidas conservadoras y agentes antiinflamatorios. A medida que la enfermedad progresa, la obstrucción se hace crónica por las cicatrices fibróticas con estrechamiento de la luz y estenosis. Las fístulas pueden ser enteroenterales, enterovesicales o enterocutáneas. La malabsorción resulta de la pérdida de la superficie absorptiva de la mucosa. Este fenómeno conduce a desnutrición, deshidratación y deficiencia de múltiples nutrientes. La lesión del íleon terminal resulta en malabsorción de ácidos biliares, que conduce a esteatorrea, deficiencia de vitaminas liposolubles, B<sub>12</sub> y, formación de litiasis vesicular. La esteatorrea y deficiencia de vitaminas liposolubles puede producir anomalías en la coagulación, deficiencia de calcio y osteomalacia que conduce a la osteoporosis.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Crohn es crónica con reagudizaciones intermitente. Durante las recidivas, la gravedad de los síntomas varía de leve a grave, y durante las remisiones, muchos síntomas pueden desaparecer o disminuir. En general, la clínica depende del segmento del tracto intestinal comprometido.

**Síntomas vinculados con el daño inflamatorio en el tubo digestivo.** La diarrea es crónica, nocturna, intermitente y sin sangrados; se presenta dolor abdominal, tipo cólico o continuo localizado en el cuadrante inferior derecho o periumbilical; el dolor en el epigastrio, lo más probable es que sea por úlcera gastroduodenal, si el colon está afectado, los pacientes refieren dolor abdominal difuso y evacuaciones con moco, sangre y pus; además dolor al defecar, tenesmo, náuseas y vómitos. Existen síntomas generales y manifestaciones intestinales: hemorragias, perforaciones, estenosis y fístulas y complicaciones extraintestinales (**TABLA 54**).

**Síntomas generales asociados a la enfermedad de Crohn.** En algunos casos fiebre, pérdida de peso, anorexia, sudores nocturnos, retardo en el crecimiento y amenorrea.

**Hemorragias.** En la enfermedad de Crohn es frecuente observar sangrado masivo debido a la ulceración ileal más que a la colitis; sin embargo, de 5% a 10% de las personas presenta úlceras en el estómago o duodeno.

**Perforaciones intestinales y abscesos intraabdominales.** En la enfermedad de Crohn se pueden observar perforaciones libres a la cavidad abdominal que requieren laparotomías de urgencia o la formación de abscesos intraabdominales que ameritan ser drenados por vía percutánea o por laparoscopia.

**Estenosis y obstrucción.** El estrechamiento del intestino puede producirse por inflamación y edema agudo o, por fibrosis crónica.

**Fístulas y patología perianal.** Son signos distintivos de la enfermedad de Crohn; las fístulas se presentan con neumaturia o fecaluria o expulsión de gases por la vagina. Esta condición puede producir infección urinaria crónica o inflamación urogenital. El adenocarcinoma de colon aumenta en esta enfermedad y el megacolon tóxico es poco frecuente.

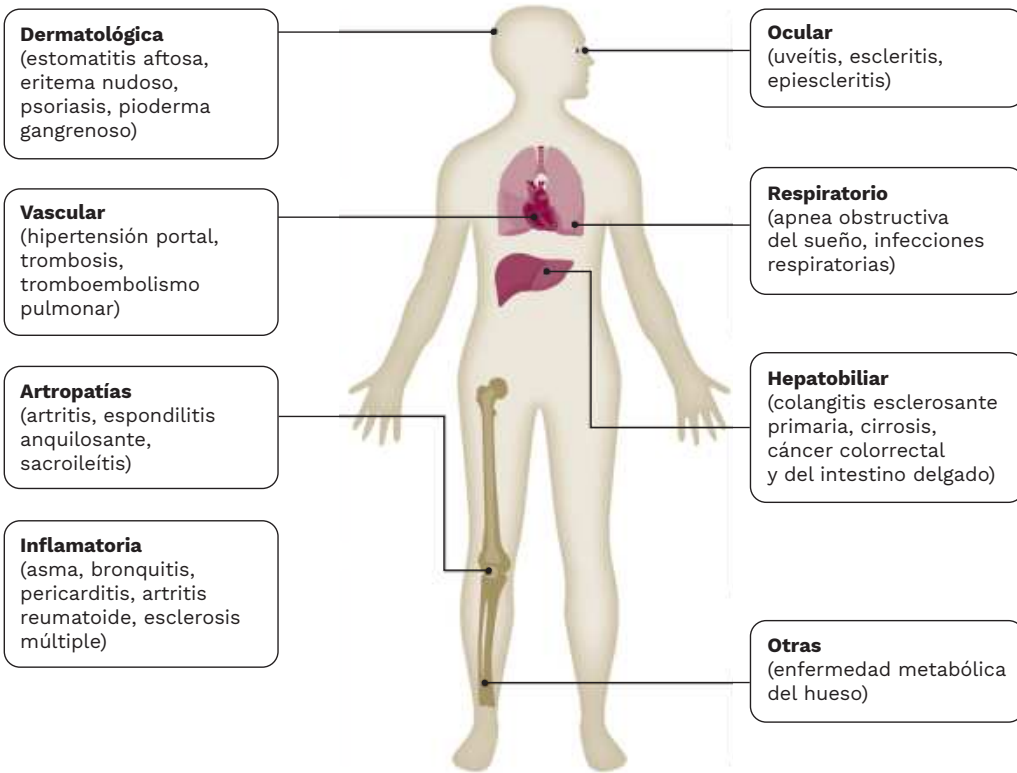
**TABLA 54.** Localización de la enfermedad de Crohn y sus síntomas asociados. Adaptado de Veauthier B, et al. *Am family physician*. 2018.

| Localización                 | Síntomas   | Comentarios   | Frecuencia |
|------------------------------|--|---|------------|
| <b>Íleo y colon</b>          | Diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso  | Forma más común   | 35%        |
| <b>Colon</b>                 | Diarrea, rectorragia o hematoquecia, absceso perirectal, fístula, úlceras perirectales | Asociado a artralgias con más frecuencia                    | 32%        |
| <b>Intestino delgado</b>     | Diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso  | Las complicaciones suelen incluir abscesos intraabdominales | 28%        |
| <b>Región gastroduodenal</b> | Anorexia, pérdida de peso, náuseas y vómitos   | Forma más rara, pueden producir obstrucción intestinal      | 5%         |

**Complicaciones extraintestinales.** Afectan hasta el 25% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Alrededor de un 15%-20% presentan artralgias, que en muchos pacientes van paralelas con la actividad de la enfermedad intestinal y la artritis es la complicación más común. Otras manifestaciones incluyen espondilitis anquilosante, pioderma gangrenoso, eritema nudoso, aftas, iritis, uveítis, epiescleritis, colangitis esclerosante primaria, síndrome de Sweet y la dermatosis neutrófila. Otras complicaciones extraintestinales, que son más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la población general, son la depresión, osteoporosis, tromboembolismo venoso, necrosis avascular de la cabeza femoral, eventos arteriales isquémicos, nefrolitiasis, cálculos biliares y esteohepatitis no alcohólica.

En el examen físico se deben evaluar las condiciones generales del paciente; buscar en el abdomen cicatrices quirúrgicas, distensión, ruidos intestinales aumentados por obstrucción, dolor intenso, defensa abdominal, rebote positivo, tumoraciones y hepatomegalia. En la región perianal, evaluar la presencia de verrugas, fisuras, fístulas y abscesos; además el tacto rectal determina la presencia de estenosis anal o tumoraciones rectales (**FIG. 20**).

**FIG. 20.** Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn.  
Adaptado de Roda G, et al. Nature Review Dis Primers. 2020.



## DIAGNÓSTICO

Para orientar el diagnóstico de la enfermedad de Crohn es importante una excelente historia clínica, exámenes de heces para descartar infecciones, hemograma básico, VSG, ferritina sérica, PCR, ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina, albúmina sérica, VIH, pruebas de tuberculosis en pacientes con antecedentes epidemiológicos como el PPD y cultivos (antes de hacer la colonoscopia). Un marcador sérico importante es la presencia del anticuerpo *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). La calprotectina fecal es un biomarcador que ayuda en el diagnóstico; además es un indicador de actividad de la enfermedad. Aún cuando en la actualidad no existen claros valores de corte de la calprotectina fecal, junto a la proteína C reactiva, es considerado el examen estándar para determinar la actividad en la enfermedad de Crohn, además es útil para el monitoreo, recaídas y respuesta del paciente a la farmacoterapia.

**Estudios por imágenes.** La radiografía simple del abdomen es importante para descartar un megacolon tóxico; aunque poco frecuente en la enfermedad de Crohn. El ultrasonido abdominal y la RM del abdomen se prefieren a la TC porque no causan radiación. El ultrasonido abdominal descarta patología de la vesícula biliar y litiasis renal, detecta ganglios linfáticos, abscesos y orienta a posibles estenosis y fistulas. El ultrasonido transrectal es una alternativa de la RM en el estudio de la enfermedad perianal, y permite la diferenciación entre fistulas

simples y complejas y la relación de estas con el esfínter anal. Los radioisótopos se indican para pacientes muy enfermos o que no toleran un estudio baritado; además, se usan leucocitos marcados con Tecnecio-99 o Indium-111.

Los **estudios radiológicos** de esófago, estómago y duodeno, tránsito intestinal más comprensión del íleon terminal y el colon por enema, son los procedimientos de elección en la mayoría de pacientes con síntomas y signos típicos de la enfermedad de Crohn. Las úlceras aftosas son los signos radiológicos más precoces que se pueden detectar con estudios de doble contraste; cuando existe una enteritis difusa no estenosante se observan las imágenes de “empedrado” o “moldes”, siluetas difusas y separación de las asas, lesiones salteadas, defectos de repleción (pseudopólipos) y pseudodivertículos. En la enteritis estenosante, las asas son rígidas “en forma de pipa” con estrechez segmentaria, dilataciones preestenóticas o pseudoestrecheces, úlceras, fístulas y deformaciones del ciego. El “signo de la cuerda” encontrado en la enteritis regional en el íleon terminal es típico y se observa en las radiografías como una sombra lineal parecida a un “cordel deshilachado”; es visto en las formas estenóticas y no estenóticas.

La TC es uno de los exámenes de elección para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn y en el manejo de los abscesos; ayuda en el estudio de las complicaciones extramurales, hepatobiliares y renales; puede demostrar engrosamiento de la pared del intestino delgado, abscesos y fístulas; y se puede usar con la enteroclisia (contraste a través de una sonda nasoduodenal). La RM, de alta sensibilidad y especificidad en la enfermedad, es útil para evaluar el compromiso pélvico y perianal; la enteroclisia con RM es otro método para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad cuando afecta el intestino delgado sin producir radiación.

**Estudios endoscópicos.** La colonoscopia es útil para obtener biopsias, explorar el íleon terminal, dilatar estenosis fibróticas y vigilar a largo plazo la aparición de cáncer del colon. La endoscopia superior debe hacerse ordinariamente, inclusive en niños, y realizar biopsias. La **endoscopia de magnificación** sirve para detectar lesiones mínimas. La pancreatocolangiografía endoscópica retrógrada se debe hacer cuando se sospeche colangitis esclerosante y tiene doble propósito, diagnóstico y terapéutico; como dilatar estenosis de la vía biliar. El ultrasonido endoscópico y la pancreato-colangiorresonancia dan igual información. La videocápsula endoscópica detecta pequeñas lesiones en el intestino delgado, pero existe el riesgo que sea retenida en áreas de estenosis que puede requerir intervenciones quirúrgicas. Actualmente se dispone de una cápsula guía, que se administra antes de usar la videocápsula, esta tiene su mismo tamaño, contiene un identificador de radiofrecuencia y permite detectarla a través de la pared abdominal; particularmente cuando su pasaje es bloqueado por una estenosis; además esta cápsula se disuelve a las 40-80 horas después de su ingesta. La enteroscopia con doble balón permite la toma de biopsias y hacer dilataciones en las estenosis. Seguidamente se mencionan los criterios de diagnósticos de la OMS para la enfermedad de Crohn (**TABLA 55**).

El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Crohn se debe establecer con ciertas enfermedades como:

1. Enteritis por parasitosis, sobre todo la ascariasis, que ocasiona defectos de repleción o imágenes en “ovillo”, y la estrongiloidiasis grave, que puede ser estenosante y localizarse especialmente en el duodeno y yeyuno.

**TABLA 55.** Criterios diagnósticos de la OMS para la enfermedad de Crohn.

| Criterios                                  | Clínicos | Radiológicos | Endoscópicos | Biopsia | Pieza reseçada |
|--|----------|--------------|--------------|---------|----------------|
| Lesiones discontinuas o segmentarias       |          | +            | +            |         | +              |
| Aspecto empedrado o de úlcera longitudinal |          | +            | +            |         | +              |
| Inflamación transmural                     | +        | +            |              | +       | +              |
| Granulomas no caseosos                     |          |              |              | +       | +              |
| Fisuras y fistulas                         | +        | +            | +            |         |                |
| Trastornos perianales                      | +        |              |              |         |                |

2. Rectocolitis ulcerosa, particularmente cuando la enfermedad de Crohn se localiza en el colon.
3. Enteritis víricas y bacterianas, que pueden comprometer todo el intestino.
4. Otras enfermedades como amebiasis intestinal, TBC intestinal, enterocolitis por *Yersinia*, esquistosomiasis, isquemia intestinal, colitis pseudomembranosa, síndrome de Behçet, apendicitis aguda, diverticulitis, enfermedad celíaca, giardiasis, colitis quística profunda, urticaria colónica y linfogranuloma venéreo o enfermedad de Nicolas y Favre (estrecheces anulares o segmentaciones del rectosigmoides).

## TRATAMIENTO

Aunque la enfermedad de Crohn es poco curable, el tratamiento incluye una serie de pautas que van desde los hábitos higiénico-dietéticos, hasta el uso de antiinflamatorios, modificadores de la inmunidad, anticuerpos monoclonales anti-FNT, antibióticos y manejo quirúrgico. El objetivo de este tratamiento es:

1. Mejorar y mantener el bienestar general del paciente (optimizar la calidad de vida visto desde la perspectiva del enfermo). Mantener un buen estado nutricional.
2. Tratar la enfermedad aguda. Eliminar los síntomas, reducir la inflamación intestinal, insistir en la cicatrización de la mucosa con los medicamentos usados para la misma y tratar de minimizar sus efectos adversos a largo plazo.
3. Mantener las remisiones libres de corticoesteroides; es importante disminuir la frecuencia y gravedad de las recurrencias y la dependencia a los corticoesteroides
4. Evitar hospitalizaciones y cirugías por complicaciones.
5. La curación de la mucosa es la finalidad principal de la mayoría de los tratamientos actuales; de manera que los pacientes que logran una mucosa sana, tendrán mejor pronóstico, menos recidivas, menor riesgo de cirugía, y bajos índices de recaídas.

Antes de iniciar un tratamiento farmacológico es importante tener presente el índice de actividad de la enfermedad de Crohn según el esquema de Harvey-Bradshaw (**TABLA 56**).

**TABLA 56.** Índice de la actividad de la enfermedad de Crohn simplificado de The Harvey-Bradshaw (Lancet 1980; i:514).

| Puntuación           | 0                                      | 1           | 2        | 3             | 4                         |
|----------------------|--|-------------|----------|---------------|---------------------------|
| Bienestar general    | Bien                                   | Un poco mal | Mal      | Muy mal       | Extremadamente mal        |
| Dolor abdominal      | Nada                                   | Leve        | Moderado | Grave         | Muy grave                 |
| Diarrea              | 1 para cada deposición líquida por día |             |          |               |                           |
| Tumoración abdominal | No                                     | Dudosa      | Definida | Bien definida | Definida con dolor cólico |

1 por cada ítem: Puntuación total de la actividad de la enfermedad (suma de las puntuaciones):  $\leq 4$  = remisión; 5–8 = moderadamente activa;  $\geq 9$  = marcadamente activa.

### Tratamiento no farmacológico

Existen modificaciones de la dieta y otras condiciones que pueden ayudar a reducir los síntomas:

1. Disminuir la cantidad de fibras durante los períodos de actividad de la enfermedad. Pueden mantenerse los productos lácteos a menos que sean mal tolerados.
2. Ofrecer una dieta baja en fibras para disminuir la frecuencia de las deposiciones.
3. Reducir y/o mejorar el estrés. Esto puede aliviar los síntomas del paciente y la manera como enfrenta su enfermedad. Es imprescindible brindar atención a las enfermedades psiquiátricas asociadas.
4. Se recomienda la supresión del tabaquismo en los pacientes con esta enfermedad.

### Tratamiento farmacológico

Los medicamentos utilizados en el manejo de la enfermedad de Crohn son los mismos empleados y a la misma dosis de la colitis ulcerosa: antiinflamatorios (aminosalicilatos y corticoesteroides), modificadores de la inmunidad o inmunomoduladores (6-mercaptopurinas, azatioprina, metotrexato, agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF), antibióticos y terapia sintomática. La sulfasalazina se emplea cuando existe compromiso del colon en la enfermedad de Crohn y los corticoesteroides para esta enfermedad se limitan cada día con la introducción de los fármacos inmunomoduladores y los agentes biológicos. Nuevas moléculas administradas de manera oral están emergiendo como los inhibidores de la cinasa de Jano (JAK) como filgotinib y upadacitinib, agonistas de los receptores 1 de la *esfingosina-1-fosfato* (S1P1) como ozanimod y etrasimod, y además la inhibición selectiva de interleucinas como la IL1 (ver colitis ulcerosa).

**Terapia sintomática y complementos.** Se usan las mismas medidas que en la colitis ulcerosa: antidiarreicos, analgésicos, suplemento nutricional, multivitaminas, colesteramina si el paciente ha sido sometido a resección ileal, hidratación parenteral y sonda nasogástrica o enteral en caso de obstrucción intestinal parcial y cuando se requiera la hiperalimentación parenteral total por tiempo prolongado, además transfusiones de sangre en caso de anemia por hemólisis o pérdidas sanguíneas y albúmina en caso de hipoalbuminemia. Control de la osteoporosis con bisfosfonatos y reemplazo hormonal. Como complemento, manipulación de la microbiota a través de la dieta o el uso de probióticos, e incluso el trasplante de microbiota fecal, que ha probado ser beneficioso.

## Tratamiento quirúrgico

El manejo de las fistulas y la enfermedad perianal debe ser multidisciplinario que involucre al gastroenterólogo y cirujanos, preferiblemente proctólogos. Las fistulas perianales pueden ser clasificadas como simples o complejas. La enfermedad simple puede ser tratada con el drenaje quirúrgico de abscesos y antibióticos (metronidazol y/o ciprofloxacino). La enfermedad más compleja requiere drenaje, antibioticoterapia, y el uso de agentes anti-FNT. La aparición de otras fistulas (enterocutánea, enteroentérica, enterovesical o enterovaginal), usualmente requieren intervención quirúrgica.

El 70%-75%, de los pacientes con enfermedad de Crohn necesita cirugía en algún momento para aliviar los síntomas si fracasa el tratamiento médico o para corregir complicaciones. La cirugía, rara vez es curativa de la enfermedad y frecuentemente se repite; sin embargo, puede conducir a una remisión prolongada en algunos casos. Se recomienda la intervención por vía laparoscópica y no abierta. La cirugía se emplea en las siguientes complicaciones: perforaciones, obstrucciones persistentes o recurrentes, hemorragia masiva intratable, abscesos intraabdominales no susceptibles de drenaje percutáneo, fístulas y abscesos perirectales que no respondan a los antibióticos y a los anticuerpos monoclonales anti-FNT, megacolon tóxico, displasia o cáncer del intestino delgado o colon, síndrome de asa ciega y en la enfermedad de Crohn fulminante que no responda al tratamiento médico. Parece ser que la apendicectomía profiláctica favorece la remisión de la enfermedad.

## Bibliografía

- Bernstein Ch N, Freid M, Krasbshuis JH. Enfermedad inflamatoria intestinal: una perspectiva global. Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología. Junio, 2009.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinish W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1383-1395.
- Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn disease-reply. *JAMA.* 2021 May 4; 325(17): 1794-1795.
- Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease: *Annu Rev Immunol.* 2010; 28: 573-621.
- Lichtestein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Practice parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 465-83.
- Mitchel EB, Rosh JR. Pediatric management of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2022 Jun; 51(2): 401-424.
- Moscandrew ME, Loftus IV Jr. Diagnostic advances in inflammatory bowel disease (imaging and laboratory). *Curr Gastroenterol Rep.* 2009; 11: 488-495.
- Rangasamy P. Crohn disease. *Medscape,* Jun 16, 2011.
- Roda G, Ng S, Kotze PG et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6: 22-27.
- Rodrigo L. Tratamiento convencional de la enfermedad inflamatoria intestinal aguda y crónica. En *tratamiento de las enfermedades digestivas.* Editorial Médica Panamericana. 2009.
- Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE). *Gastroenterology.* 2007; 132: 1672-1683.
- Trial Group. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: Results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-1678.
- Veauthier B, Hornecker J R. Crohn's disease: diagnosis and management. *Am Fam physician,* 2018; 98: 661-669.
- Weinstock JV. Helminths and the control of inflammatory bowel diseases. *World Gastroenterology News.* December 2011; 11-13.



## CAPÍTULO 28

# COLITIS ULCEROSA

GABRIEL S. DELGADO C., GERARDO CASANOVA-ARAQUE

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) consiste en una inflamación crónica idiopática que incluye la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn; ambas presentan rasgos clínico-patológicos que se superponen, otros que difieren claramente, su patogenia no se comprende a cabalidad y ambas comparten el mismo tratamiento. Hay factores genéticos y ambientales, como la modificación de las bacterias luminales y el aumento de la permeabilidad intestinal, que cumplen un papel importante en la mala regulación de la inmunidad intestinal que lleva a su lesión. La colitis ulcerosa es una condición inflamatoria idiopática del colon que resulta en friabilidad difusa y erosiones superficiales en la pared colónica asociadas con sangrado. Es la forma más común de enfermedad inflamatoria intestinal en todo el mundo. Se caracteriza por inflamación restringida a la mucosa y submucosa del colon. Por lo general, la enfermedad comienza en el recto y se extiende proximalmente de manera continua en el colon; a diferencia de la enfermedad de Crohn que puede aparecer simultáneamente en cualquier parte del tubo digestivo. La incidencia de la EII ha ido aumentando en los países occidentales después de la segunda guerra mundial, dicho aumento también se observa en áreas (previamente) de baja incidencia como Europa del Este, Asia y los países en vías de desarrollo, en donde, probablemente, el mestizaje impide la presentación de formas graves de EII. En este capítulo se analizará específicamente la colitis ulcerosa.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La colitis ulcerosa es una enfermedad crónica e intermitente del colon que en su inicio o durante las recidivas los síntomas varían de leves a graves. El colon puede estar afectado en su totalidad (pancolitis), hemicolon izquierdo (colitis izquierda) o exclusivamente el recto (proctitis). Los síntomas vinculados al daño inflamatorio del colon son diarrea (la mayoría de las veces con moco y sangre), constipación (que puede ser el síntoma primario de la proctitis), dolor o sangrado rectal al defecar, pujo, tenesmo y dolor abdominal, generalmente localizado en el cuadrante inferior izquierdo. Los síntomas generales son fiebre, anorexia, pérdida de peso, fatiga, sudoración nocturna, retardo del crecimiento y amenorrea. Dos complicaciones importantes son la hemorragia digestiva inferior y la estenosis del colon, por lo tanto, siempre debe descartarse el origen maligno. El **megacolon tóxico** es una complicación rara en nuestro medio que amenaza

la vida del paciente; se caracteriza por una gran dilatación del colon que requiere tratamiento médico agresivo (corregir el desequilibrio hidroelectrolítico, corticoesteroides parenterales, metronidazol, antibióticos de amplio espectro, sonda nasogástrica o enteral y sonda rectal); y la necesidad de recurrir a la intervención quirúrgica si no hay respuesta a las 24 horas. Después de los ocho años de haberse diagnosticado, la colitis ulcerosa aumenta el riesgo de cáncer del colon y es proporcional a la duración de la enfermedad, el haber aparecido en edades tempranas de la vida o que existan antecedentes familiares de cáncer colorrectal.

Aunque la colitis ulcerosa puede cabalgar con otras enfermedades, un 25% de los pacientes con EII tienen complicaciones extraintestinales: 15% a 20% presentan artralgias y artritis; además, la enfermedad puede asociarse con colangitis esclerosante primaria, eritema nudoso, pioderma gangrenoso, iritis, uveítis, epiescleritis y espondilitis anquilosante; es probable que el trastorno hepático más común sea la enfermedad hepática grasa no alcohólica. El diagnóstico diferencial de la colitis ulcerosa incluye la colitis aguda autolimitada, colitis amebiana, enfermedad de Crohn, cáncer de colon, TBC intestinal, enteropatía por AINE y las colitis de diversa etiología (infecciosa, isquémica, por radiación y la observada en el sida).

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la colitis ulcerosa es importante una excelente historia clínica, exámenes de heces para descartar infecciones y protozoarios, hemograma básico, VSG, ferritina sérica, PCR, ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina, albúmina sérica, VIH, pruebas de TBC en pacientes con antecedentes epidemiológicos (PPD y cultivos, antes de hacer la colonoscopia). Un marcador sérico importante es la presencia del anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA). Son trascendentales la colonoscopia con biopsia, el ultrasonido abdominal y la RM del abdomen (preferible a la TC para evitar la radiación).

**Estudios radiológicos.** La radiografía simple del abdomen es útil para descartar un megacolon tóxico; los hallazgos radiológicos dependen de la gravedad, extensión y duración de la enfermedad. El colon por enema puede ser de utilidad en áreas en las que no hay acceso a la endoscopia, cuando la colonoscopia es incompleta o para delinear la extensión de una estenosis. En la enfermedad crónica, el colon se acorta y se vuelve angosto, con pérdida de su configuración.

**Estudios endoscópicos.** Revelan en inflamación superficial y difusa colorrectal (aunque puede ser en parches), erosiones, úlceras poco profundas y sangrado espontáneo. Se describe ensanchamiento del espacio posrectal, ulceraciones sobre una mucosa con granularidad fina (hallazgo característico de la enfermedad), estenosis, borramiento de las válvulas de Houston y de las haustras.

La histología demuestra inflamación difusa de la mucosa o submucosa y distorsión de la arquitectura de las criptas. Si las manifestaciones clínicas, radiológicas, endoscópicas o histopatológicas no son concluyentes, debe hacerse una reevaluación a los 3 a 6 meses. Los hallazgos colonoscópicos y coprocultivos negativos no bastan para definir una colitis ulcerosa; esta exige alteraciones crónicas y mantenidas en un lapso aproximado de 6 meses, en ausencia de otros diagnósticos emergentes; además, signos histológicos de inflamación crónica.

La colitis ulcerosa reagudizada y grave es una emergencia médica; se caracteriza por la presencia de seis o más evacuaciones con sangre al día, acompañada de taquicardia, fiebre, anemia, y VSG elevada (Índice de Truelove-Witts). Otros índices para definir la gravedad incluyen la clasificación de Mayo, la cual es una combinación de hallazgos clínicos y endoscópicos, y la clasificación de Montreal. Sin embargo el índice de Truelove-Witts es el más ampliamente aceptado como índice de gravedad de la enfermedad activa en la práctica médica (TABLA 57).

**TABLA 57.** Índice de Truelove-Witts modificada (expresa la actividad de la colitis ulcerosa).

| Puntuación                    | 3*     | 2*      | 1*   |
|-------------------------------|--------|---------|------|
| Número de deposiciones        | >6     | 4-6     | <4   |
| Sangre en la deposiciones     | ++/+++ | +       | -    |
| Hemoglobina g/L               |        |         |      |
| Hombre                        | <10    | 10-14   | >14  |
| Mujer                         | <10    | 10-12   | >12  |
| Albúmina g/L                  | <3,0   | 3,0-3,2 | >3,2 |
| Fiebre °C                     | >38    | 37-38   | <37  |
| Taquicardia                   | >100   | 80-100  | <80  |
| VSG mm                        | >30    | 15-30   | <15  |
| Leucocitos 10 <sup>9</sup> /L | >13    | 10-13   | <10  |
| Potasio mEq/L                 | <3     | 3-3,8   | >3,8 |

Inactivo: <11; Brote leve: 11-15; Brote moderado: 16-21; Brote grave 22-27; \* puntos.

## TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento consisten en:

1. Mejorar y mantener el bienestar general del paciente (optimizar su calidad de vida, visto desde la perspectiva del enfermo crónico) y una excelente relación médico-paciente. Mantener un buen estado nutricional.
2. Tratar la enfermedad aguda. Eliminar los síntomas, reducir la inflamación intestinal, insistir en la cicatrización de la mucosa con los medicamentos específicos para la colitis ulcerosa y tratar de minimizar sus efectos adversos a largo plazo.
3. Mantener las remisiones libres de corticoesteroides; es importante disminuir la frecuencia y gravedad de las recurrencias y la dependencia a los corticoesteroides.
4. Evitar hospitalizaciones y cirugías por complicaciones.

### Tratamiento no farmacológico

Hay modificaciones de la dieta que pueden ayudar a reducir los síntomas:

1. Omitir la dieta de fibras durante los períodos de actividad de la enfermedad. Pueden mantenerse los productos lácteos a menos que sean mal tolerados.
2. Ofrecer siempre una dieta baja en fibras para disminuir la frecuencia de las deposiciones.

3. Indicar una alimentación rica en residuos en caso de proctitis ulcerosa (donde la constipación es el problema).
4. Suspender el tabaquismo. Esto beneficia a los pacientes en relación con la evolución de su enfermedad y los favorece en una perspectiva general de salud.
5. Reducir y/o mejorar el estrés. Esto puede aliviar los síntomas del paciente y la manera como él enfrenta su enfermedad. Es imprescindible brindar atención a las enfermedades psiquiátricas asociadas.

## Tratamiento farmacológico

Los medicamentos utilizados en el manejo de la EII (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) son los antiinflamatorios (aminosalicilatos y corticoesteroides), modificadores de la inmunidad, agentes antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF), antibióticos, terapia sintomática, complementos y agentes experimentales (moléculas anti-adhesión, terapias anti-citocinas y proteínas antiinflamatorias).

## Medicamentos antiinflamatorios

### Aminosalicilatos

Son útiles para tratar los ataques agudos de colitis y el mantenimiento de la remisión. Hay una sulfasalazina oral cuyo principal componente es el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) y sus nuevas presentaciones como la mesalamina (mesalazina), olsalazina y balsalazida, que son menos tóxicas por carecer del componente sulfa de la sulfasalazina y se liberan lentamente en el intestino. Para uso rectal hay enemas de mesalamina (líquidos o en espuma) y supositorios.

**Sulfasalazina.** Medicamento que posee un enlace diazoico entre el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) y la sulfapiridina; en presencia de las bacterias colónicas, este se escinde y libera el 5-ASA que ejerce su acción antiinflamatoria local. Se emplea para tratar y prevenir las crisis y como profiláctico tras una resección intestinal por la enfermedad. Es un medicamento económico y el más usado en la práctica diaria. Las manifestaciones adversas son náuseas, vómitos, cefalea, pancreatitis aguda, miocarditis, erupciones cutáneas, leucopenia, agranulocitosis, hemólisis, anemia aplásica y anemias por deficiencia de la absorción del ácido fólico al interferir en la absorción de este elemento (profilácticamente se debe indicar ácido fólico, 5-10 mg/día VO). La sulfasalazina en la enfermedad activa requiere 2 a 4 g/día VO y se aumenta según la respuesta del paciente, no sobrepasar de 4 g/día; para el mantenimiento 2 g/día. La dosis total diaria y el tiempo dependen del alivio del paciente; algunas veces se puede suspender después de 3 meses y se observa estrechamente la aparición de síntomas de reactivación. En otras oportunidades es necesario el uso del medicamento a dosis bajas por muchos meses. No está contraindicada en el embarazo y lactancia.

**Mesalamina.** Se inactiva básicamente por acetilación, proceso que ocurre en la pared del intestino delgado, en el colon e hígado; el metabolito generado en este proceso es la *N-acetil-5-ASA*, que tiene el efecto terapéutico. Se excreta por la orina y las heces; la dosis es hasta de 4 g/VO día en la fase aguda, y para el mantenimiento, 800 mg dos veces al día o 400 mg cuatro veces diarias; los supositorios y enemas de mesalamina son eficaces para el compromiso colónico y anorrectal de la EII. Existen varios preparados que facilitan la acción sobre diferentes niveles

del tubo digestivo y una sola dosis diaria de acción prolongada (asacol, 1,6 a 4,8 g VO diarios y lialda, 2,4 a 4,8 g diarios), liberación controlada (pentasa, 4 g diarios) y liberación prolongada y extendida (apriso, 1,5 g diarios de mantenimiento).

**Olsalazina.** Es de liberación prolongada y superior a la mesalamina. Contiene dos moléculas unidas de 5-ASA. Este dímero es estable dentro del tracto gastrointestinal, pero es clivado en el colon por la enzima *azorreductasa*, producida por bacterias colónicas, que liberan las 2 moléculas de 5-ASA, antiinflamatorias en el colon. La dosis es de 1 o 2 g/día VO.

**Balsalazida.** Es un profármaco que se cliva en el colon por la acción azorreductora de las bacterias, en donde libera el componente activo 5-ASA. La dosis de inicio es de 6,75 g/día VO por 8 o 12 semanas, y de mantenimiento 3 a 4 g/día, dividida en dos dosis.

### **Corticoesteroides**

Habitualmente producen una supresión importante de la inflamación y un alivio rápido de los síntomas. Están indicados en los ataques agudos de la EII que no responden a la dosis estándar de los aminosalicilatos. No están indicados para el mantenimiento de la remisión, y los efectos adversos limitan su uso a largo plazo. La vía de administración depende de la ubicación y gravedad de la enfermedad. En condiciones graves se comienza con esteroides parenterales a dosis bajas: metilpredisolona, 20 mg c/6 h IV o, hidrocortisona 100 mg c/8 h IV; la respuesta se obtiene al primero o segundo día; luego, se usa la prednisona, 10-40 mg (máximo 60 mg/día VO); como alternativa se emplea la vía rectal (enemas, preparados de espuma y supositorios). La budesonida, dexametasona y prednisolona se usan a la dosis equivalente. La budesonida (corticoesteroide sintético y con efecto sistémico menor) es de liberación ileal controlada, se recomienda como terapia primaria en la enfermedad con actividad leve o moderada, localizada en el íleon y/o colon derecho. La dosis es de 9 mg/día VO; una dosis de 6 mg/día VO de mantenimiento permite retirar los corticoesteroides sistémicos o los dependientes de ellos. Luego de controlarse el ataque agudo, la dosis debe disminuirse progresivamente en 4 a 6 semanas, y luego se inician los aminosalicilatos oral o rectal.

### **Modificadores de la inmunidad o inmunomoduladores**

Son muy útiles porque permiten reducir o eliminar la corticodependencia. Se emplea en pacientes que no responden o son poco efectivos a los aminosalicilatos y a los corticoesteroides; de igual manera para el mantenimiento de la remisión, el tratamiento primario de las fístulas, como terapia alternativa para las recidivas después de la corticoterapia o para mantener la remisión al retirarlos. Los más usados son las *tiopurinas*: 6-mercaptopurinas o mercaptopurina (6MP), azatioprina y metotrexato; *inhibidores de la calcineurina*: tacrolimus y ciclosporina. El comienzo de la acción es relativamente lento para las tiopurinas y el metotrexato (2-3 meses después de iniciado el tratamiento), pero rápido para la ciclosporina (<1 semana).

**Mercaptopurina y azatioprina.** Son análogos de las purinas y su efecto terapéutico se debe a la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, de la proliferación celular y a la acción bloqueante de la coestimulación del linfocito T, hechos que le confieren una acción inmunosupresora. Antes de comenzar con ellos es útil medir el nivel enzimático de la *tiopurina metiltransferasa*; si los niveles son muy bajos, el riesgo de su uso es alto. De no haber prueba se debe hacer una hemograma completo a las 2 semanas, 4 semanas y luego cada 4 semanas. La dosis

para la mercaptopurina es de 1-2 mg/kg/VO día, y para la azatioprina es de 2-2,25 mg/kg/VO al día, ambos se inician con 50 mg y se van aumentando gradualmente con intervalos de 2 semanas.

**Metotrexato.** Es un potente antagonista del ácido fólico con efecto citostático y antiinflamatorio. Este medicamento es económico, ampliamente disponible y muy útil cuando no está disponible el anti-FNT. Es efectivo para la colitis ulcerosa dependiente de los corticoesteroides y/o refractaria a ellos. Los efectos adversos son fibrosis hepática (controlar cada 3 a 4 meses las aminotransferasas) y neumonitis. El metotrexato se usa a la dosis es de 12,5 a 25 mg VO o IM semanal.

**Tacrolimus.** Es un macrólido con propiedades inmunomoduladoras, 100 veces más potente que la ciclosporina y se absorbe muy bien en el intestino delgado proximal (a pesar de estar comprometido). Es útil en pacientes refractarios o corticoesteroides-dependiente.

**Ciclosporina A.** Bloquea la producción IL-2 y la activación de los linfocitos T y B. Está limitada a la colitis ulcerosa aguda grave; existe el riesgo de hipertensión arterial, nefrotoxicidad y convulsiones. La dosis es de 2 mg/kg/día, se inicia por vía intravenosa y la conversión a VO es 2 veces mayor, con un nivel sérico entre 100 y 200 ng/mL.

#### **Agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-FNT- $\alpha$ )**

No se usan como terapia de primera línea en la EII. Infliximab, natalizumab, adalimumab y certolizumab son anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada o grave, particularmente cuando existe una respuesta insuficiente a la medicación habitual con corticoesteroides o inmunosupresores.

**Infliximab.** Es un anticuerpo de tipo IgG1 que se utiliza como terapia de rescate en la enfermedad grave refractaria a los corticoesteroides y es el único probado para el tratamiento de las fístulas. Su efecto dura aproximadamente 8 semanas. La dosificación programada regular ofrece mejores tasas de respuesta que la terapia episódica. La dosis inicial es de 5 mg Kg/IV las semanas 0, 2 y 6; y generalmente cada 8 semanas, para mantener la remisión; cuando hay una respuesta subóptima se puede aumentar a 10 mg/kg o bien reducir el intervalo o combinarla con azatioprina. Hay riesgo de reactivación de una tuberculosis latente, de infecciones (menores y graves) y de hepatitis B; la posibilidad de linfoma es muy baja. Si el tratamiento fracasa o los pacientes dejan de tolerar el infliximab, un segundo anti-TNF puede ser eficaz.

Los fármacos anti-TNF- $\alpha$ , como infliximab, adalimumab y golimumab, son eficaces para inducir y mantener la remisión de la enfermedad moderada a grave. Infliximab también se puede utilizar en pacientes ingresados en el hospital con colitis ulcerosa grave y sigue siendo el tratamiento biológico más utilizado para esta enfermedad. La azatioprina sola es menos efectiva que en combinación con infliximab para lograr tanto la remisión clínica como la curación endoscópica, mientras que la diferencia es estadísticamente significativa solo para la curación endoscópica entre la azatioprina sola y la monoterapia con infliximab (ensayo SUCCESS).

Una nueva clase de medicamentos biológicos disponibles son los inhibidores de moléculas antiadherencia. El vedolizumab bloquea la *integrina  $\alpha 4\beta 7$*  intestinal y está aprobado para la colitis ulcerosa moderada a grave, refractaria a los medicamentos estándar. Sobre la base de los datos de eficacia y seguridad, vedolizumab podría considerarse como un biológico de primera línea para la colitis ulcerosa.

**Antibióticos.** El metronidazol y el ciprofloxacino, por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, se emplean en la colitis fulminante y el manejo de las complicaciones de la enfermedad de Crohn (patología perianal, fístulas, abscesos intraabdominales y sobrecrecimiento bacteriano en caso de estenosis). El uso de estos medicamentos por más de 1 mes tiene efectos adversos como la neuropatía periférica irreversible por el metronidazol y la tendinitis con ruptura de tendones con el ciprofloxacino.

**Terapia sintomática y complementos.** Se usan las mismas medidas que para la enfermedad de Crohn:

1. Antidiarreicos: loperamida si la colitis no es fulminante.
2. Analgésico: acetaminofeno o codeína.
3. Suplemento nutricional para los pacientes que presenta desnutrición o durante períodos de reducción de la ingesta oral.
4. Multivitaminas. Se emplean ordinariamente. Vitamina B<sub>12</sub> para los pacientes que presenten deficiencias; vitamina D y suplementos de calcio para los usuarios de corticoesteroides y ácido fólico para los que toman aminosalicilatos. Colesteramina si el paciente ha sido sometido a resección ileal; para la anemia ferropénica crónica utilizar hierro por vía oral o parenteral (IM o IV semanal).
5. Hidratación parenteral y sonda nasogástrica o enteral en caso de obstrucción intestinal parcial. Muchas veces se requiere hiperalimentación parenteral total por tiempo prolongado; además, transfusiones de sangre en caso de anemia por hemólisis o pérdidas sanguíneas y albúmina en caso de hipoalbuminemia, y finalmente, control de la osteoporosis con bisfosfonatos y reemplazo hormonal.

**Tratamiento quirúrgico.** Un 20%-30% de los pacientes con colitis ulcerosa puede necesitar cirugía si el tratamiento médico no es completamente exitoso o si hay displasias. Las resecciones quirúrgicas se consideran curativas de la enfermedad. Las opciones quirúrgicas son ileostomía transitoria, proctocolectomía total más ileostomía permanente y colectomía total con anastomosis íleo-anal. Si el paciente recibe corticoesteroides se debe reducir la dosis gradualmente hasta minimizarlos antes de la cirugía. La dosis de prednisona por encima de 30 mg/día VO en el preoperatorio se acompaña de peores resultados posoperatorios.

**Seguimiento.** Cuando los pacientes tengan síntomas sugestivos de un brote de colitis ulcerosa, se debe excluir una infección y realizar evaluaciones objetivas, como sigmoidoscopia, calprotectina fecal o lactoferrina en heces. La calprotectina fecal parece tener la mayor sensibilidad y especificidad para la inflamación activa. Si hay evidencia objetiva de inflamación, los medicamentos deben optimizarse; revisar la dosis, la administración y la adherencia. La monitorización terapéutica de fármacos puede garantizar una dosificación adecuada. Por ejemplo, los pacientes que reciben azatioprina o mercaptopurina se les pueden controlar las concentraciones sanguíneas del metabolito activo (6-tioguanina), para garantizar una cantidad terapéutica adecuada. La evaluación de las concentraciones de fármacos anti-TNF- $\alpha$  puede ser de uso clínico similar. Las concentraciones séricas altas de infliximab y adalimumab durante la inducción y en el valle, se asocian con la curación endoscópica y la remisión clínica. Los resultados de un ensayo aleatorizado mostraron que la dosificación de infliximab basada en un mínimo objetivo de 3-7



μL/mL no mejoró la remisión a 1 año, pero sí condujo a un uso más eficiente del fármaco y a una disminución del riesgo de recaída. Además, los ensayos para concentraciones biológicas proporcionan datos sobre el desarrollo de anticuerpos antifármacos, que se han asociado con la disminución de las concentraciones de fármacos y la pérdida de respuesta.

## Bibliografía

- Adams SM, Close ED, Shreenath AP. Ulcerative colitis: rapid evidence review. *Am Fam Physician*. 2022 Apr 1; 105(4): 406-411.
- Bernstein Ch N, Freid M, et al. Inflammatory bowel diseases: a global perspective. World Gastroenterology Organization. Global Guidelines. June 2009.
- Danese S and Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1713-25.
- Gan SI, Beck PL. A New Look at toxic Megacolon: An Update and Review of incidence, Etiology, Pathogenesis, and Management. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(11): 2363-71.
- Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush NO, Saikal A, et al. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb; 7(2): 141-151.
- Junet R, Kverka M, Jadera Antonin, et al. Antileucotrienic Phenethylamido derivatives of arylalkanoic acids in the treatment of ulcerative colitis. *European Journal of Medical Chemistry*. 2009; 44: 332-34.
- Kedia, S; Ahuja, V; Tandon, R. Management of acute severe ulcerative colitis. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2014; 5(4): 579-583.
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 501-507.
- Lee SD. Health maintenance in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Dec; 49(4): xv-xvi.
- Lichtestein GR & Kann MA. Review article: 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis—methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic mucosa. *Wiley Inter Science*. 2009; 28(6): 663-73.
- Long MD and Prevy SE. Poorly Responsive Ulcerative Colitis in the Hospital. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 7: 635-40.
- Lynch WD, Hsu, R. Ulcerative colitis. *StatPearls*. June 18. 2021.
- Pena-Rossi C, Schreiber S and et al: Clinical trial: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose finding, phase II study of subcutaneous interferon-B-1 α in moderately active colitis ulcerative. *Wiley Interscience*. 2008; 28 (6): 1-10.
- Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G, et al. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1182-1197.

SECCIÓN  
**TRES**

**NEUROLOGÍA  
Y PSIQUIATRÍA**

## CAPÍTULO 29

# CEFALEAS

CARLA ELIZABETH LOZADA-SÁNCHEZ

### INTRODUCCIÓN

La cefalea es un síntoma muy común que ocurre hasta en el 90% de la población general; constituye el primer motivo de consulta en pacientes que asisten a las consultas de neurología y en estudios poblacionales, su prevalencia en países occidentales, oscila entre 92%-99% en la mujer y 73%-89% en el hombre; suele ser benigna, pero en ocasiones puede ser una manifestación de patologías graves. Las cefaleas primarias, y en especial la migraña, constituye un sufrimiento en mujeres jóvenes y de mediana edad y coste económico para la sociedad y el individuo. Según recientes estudios, la migraña es la sexta patología más prevalente en el mundo, la segunda causa de discapacidad y no solo se limita a países o grupos de elevada capacidad socioeconómica.

El parénquima encefálico es insensible al dolor; las estructuras craneales sensibles al dolor son el cuero cabelludo, la arteria meníngea media, los senos de la duramadre, la hoz del cerebro y los segmentos proximales de las grandes arterias piales. La cefalea puede ser consecuencia de diversos mecanismos como distensión o dilatación de las arterias intracraneales o extracraneales; tracción o desplazamiento de las grandes venas intracraneales o de la duramadre que las revisten; compresión, tracción o inflamación de los nervios craneales o raquídeos; espasmo, inflamación o traumatismo de los músculos craneales o cervicales; irritación meníngea, aumento de la presión intracraneal y activación de estructuras del tronco encefálico.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En pacientes con cefalea, es fundamental elaborar una historia clínica completa, describir detalladamente el tiempo de evolución, sus características (por crisis, localización, intensidad, frecuencia, tipo de dolor, irradiación, duración y periodicidad), causas desencadenantes o que exacerban el dolor, factores que la mejoran, tratamientos recibidos y síntomas asociados (náuseas, vómitos, fonofobia, fotofobia, fiebre, alteración del estado de consciencia, parestias, síntomas sensitivos y alteraciones del lenguaje); además, indagar antecedentes médicos personales y familiares; y es importante hacer un examen físico integral. Con esta mera información se puede establecer si el paciente presenta una cefalea primaria como la migraña o, por el contrario, secundaria que requiera estudios complementarios para descartar una enfermedad trascendental.

La cefalea puede presentar tres tipos de evolución: tener una remisión de las crisis a lo largo del tiempo, persistencia con relativa estabilidad o una progresión de la enfermedad y cronificación del dolor. Existen factores de riesgo no modificables, modificables y comorbilidades. Los no modificables incluyen la edad avanzada, el sexo femenino, la predisposición genética, la raza caucásica, el bajo nivel socioeconómico/cultural y antecedentes de traumatismo craneoencefálico. Los factores modificables son susceptibles de ser corregidos por nuestra intervención e incluyen: frecuencia alta de ataques (más de 10 días de cefalea al mes), obesidad, abuso de analgésicos, trastornos afectivos, y la apnea del sueño. Entre los factores comórbidos se consideran, la presencia de alodinia cutánea, foramen oval permeable, otras condiciones dolorosas y estados protrombóticos o proinflamatorios. El abuso de medicamentos es más una consecuencia que la causa del dolor crónico, que no necesariamente revierte tras la retirada de los mismos.

Las cefaleas secundarias son atribuidas a procesos clínicos de diversa naturaleza y se denominan genéricamente “cefaleas atribuidas a otra causa”. Los criterios diagnósticos de estas cefaleas evidencian un trastorno que se sabe puede producir cefalea, ocurre en estrecha relación temporal con dicho trastorno y/o existe evidencia de una relación- causa; además, se reduce o se resuelve espontáneamente en 3 meses (este período puede ser más corto para algunas entidades), tras el tratamiento con éxito o la remisión espontánea del trastorno causal. La evaluación de la cefalea, sobre todo en el área de emergencias, es fundamental tener en cuenta los signos de alarma o “**banderas rojas**” que pueden hacer pensar en una cefalea secundaria, de suma importancia, por la necesidad de un tratamiento rápido y oportuno, para salvar la vida del paciente; entre otros, los más frecuentes son:

1. Cefalea de inicio súbito, características atípicas o empeoramiento reciente de una cefalea crónica.
2. Presentación en edades extremas de la vida.
3. Cefalea en pacientes oncológicos o inmunosuprimidos.
4. Cefalea asociada a tos, cambio postural, esfuerzo físico o de predominio matutino.
5. Cefalea de intensidad y/o frecuencia creciente y/o resistente a la analgesia.
6. Cefalea asociada con trastornos del comportamiento.
7. Signos neurológicos focales.
8. Crisis convulsivas, fiebre, signos meníngeos, edema de papila.

La historia clínica y una exploración física minuciosa permiten diagnosticar la mayoría de los pacientes con cefaleas primarias sin necesidad de recurrir a estudios complementarios. A continuación, se describe la clasificación internacional de las cefaleas *The International Classification of Headache Disorders (ICHD) 3<sup>rd</sup> edition*, que las divide en cefaleas primarias y secundarias. Seguidamente se describirán los procedimientos diagnósticos, que son particularmente útiles en las cefaleas secundarias y luego el análisis detallado de las cefaleas primarias, en particular las migrañas, y su tratamiento farmacológico.

## **Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD 3ª edición, 2018)**

### **CEFALEAS PRIMARIAS**

#### **1. MIGRAÑAS**

- 1.1 Migraña sin aura
- 1.2 Migraña con aura
  - 1.2.1 Migraña con aura típica
    - 1.2.1.1 Aura típica con cefalea
    - 1.2.1.2 Aura típica sin cefalea
  - 1.2.2 Migraña con aura del tronco del encéfalo
  - 1.2.3 Migraña hemipléjica
    - 1.2.3.1 Migraña hemipléjica familiar (MHF)
      - 1.2.3.1.1 Migraña hemipléjica familiar de tipo I (MHF-I)
      - 1.2.3.1.2 Migraña hemipléjica familiar de tipo II (MHF-II)
      - 1.2.3.1.3 Migraña hemipléjica familiar de tipo III (MHF-III)
      - 1.2.3.1.4 Migraña hemipléjica familiar, otros loci
    - 1.2.3.2 Migraña hemipléjica esporádica (MHE)
  - 1.2.4 Migraña retiniana
- 1.3 Migraña crónica
- 1.4 Complicaciones de la migraña
  - 1.4.1 Estado migrañoso
  - 1.4.2 Aura persistente sin infarto
  - 1.4.3 Infarto migrañoso
  - 1.4.4 Crisis epiléptica desencadenada por aura migrañosa
- 1.5 Migraña probable
  - 1.5.1 Migraña sin aura probable
  - 1.5.2 Migraña con aura probable
- 1.6 Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña
  - 1.6.1 Trastorno gastrointestinal recurrente
    - 1.6.1.1 Síndrome de vómitos cíclicos
    - 1.6.1.2 Migraña abdominal
  - 1.6.2 Vértigo paroxístico benigno
  - 1.6.3 Tortícolis paroxística benigna

#### **2. CEFALEA DE TIPO TENSIONAL**

- 2.1 Cefalea episódica infrecuente de tipo tensional
  - 2.1.1 Cefalea episódica infrecuente de tipo tensional con hipersensibilidad pericraneal
  - 2.1.2 Cefalea episódica infrecuente de tipo tensional sin hipersensibilidad pericraneal
- 2.2 Cefalea episódica frecuente de tipo tensional
  - 2.2.1 Cefalea episódica frecuente de tipo tensional con hipersensibilidad pericraneal
  - 2.2.2 Cefalea episódica frecuente de tipo tensional sin hipersensibilidad pericraneal

- 2.3 Cefalea crónica de tipo tensional
  - 2.3.1 Cefalea crónica de tipo tensional con hipersensibilidad pericraneal
  - 2.3.2 Cefalea crónica de tipo tensional sin hipersensibilidad pericraneal
- 3. CEFALEAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS**
- 3.1 Cefalea en racimos
  - 3.1.1 Cefalea en racimos episódica
  - 3.1.2 Cefalea en racimos crónica
- 3.2 Hemicránea paroxística
  - 3.2.1 Hemicránea paroxística episódica
  - 3.2.2 Hemicránea paroxística crónica
- 3.3 Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración
  - 3.3.1 Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con hiperemia conjuntival y lagrimeo (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing* SUNCT)
    - 3.3.1.1 SUNCT episódica
    - 3.3.1.2 SUNCT crónica
  - 3.3.2 Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con síntomas autonómicos craneales (SUNA)
    - 3.3.2.1 SUNA episódica
    - 3.3.2.2 SUNA crónica
- 3.4 Hemicránea continua
  - 3.4.1 Hemicránea continua, subtipo en remisión
  - 3.4.2 Hemicránea continua, subtipo persistente
- 4. OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS**
- 4.1 Cefalea tusígena primaria
  - 4.1.1 Cefalea tusígena primaria probable
- 4.2 Cefalea por esfuerzo físico primaria
  - 4.2.1 Cefalea por esfuerzo físico primaria probable
- 4.3 Cefalea por actividad sexual primaria
  - 4.3.1 Cefalea por actividad sexual primaria probable
- 4.4 Cefalea en trueno primaria
- 4.5 Cefalea por criostímulo
  - 4.5.1 Cefalea atribuida a aplicación externa de criostímulo
  - 4.5.2 Cefalea atribuida a ingestión o inhalación de criostímulo
  - 4.5.3 Cefalea por criostímulo probable
    - 4.5.3.1 Cefalea atribuida a aplicación externa de criostímulo probable
    - 4.5.3.2 Cefalea atribuida a ingestión o inhalación de criostímulo probable
- 4.6 Cefalea por presión externa
  - 4.6.1 Cefalea por compresión externa
  - 4.6.2 Cefalea por tracción externa
  - 4.6.3 Cefalea por presión externa probable

- 4.6.3.1 Cefalea por compresión externa probable
- 4.6.3.2 Cefalea por tracción externa probable
- 4.7 Cefalea punzante primaria
  - 4.7.1 Cefalea punzante primaria probable
- 4.8 Cefalea numular
  - 4.8.1 Cefalea numular probable
- 4.9 Cefalea hipócnica
  - 4.9.1 Cefalea hipócnica probable
- 4.10 Cefalea diaria persistente de *novo*
  - 4.10.1 Cefalea diaria persistente *de novo* probable

## **CEFALEAS SECUNDARIAS**

- 5. **CEFALEA ATRIBUIDA A TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO Y/O CERVICAL**
  - 5.1 Cefalea aguda atribuida a traumatismo craneoencefálico
    - 5.1.1 Cefalea aguda atribuida a traumatismo craneoencefálico moderado o grave
    - 5.1.2 Cefalea aguda atribuida a traumatismo craneoencefálico leve
  - 5.2 Cefalea persistente atribuida a traumatismo craneoencefálico
    - 5.2.1 Cefalea persistente atribuida a traumatismo craneoencefálico moderado o grave
    - 5.2.2 Cefalea persistente atribuida a traumatismo craneoencefálico leve
  - 5.3 Cefalea aguda atribuida a latigazo cervical
  - 5.4 Cefalea persistente atribuida a latigazo cervical
  - 5.5 Cefalea aguda atribuida a craneotomía
  - 5.6 Cefalea persistente atribuida a craneotomía
- 6. **CEFALEA ATRIBUIDA A VASCULOPATÍA CRANEAL Y/O CERVICAL**
  - 6.1 Cefalea atribuida a episodio isquémico cerebral
    - 6.1.1 Cefalea atribuida a ictus isquémico (infarto cerebral)
      - 6.1.1.1 Cefalea aguda atribuida a ictus isquémico (infarto cerebral)
      - 6.1.1.2 Cefalea persistente atribuida a ictus isquémico (infarto cerebral)
    - 6.1.2 Cefalea atribuida a accidente isquémico transitorio (AIT)
  - 6.2 Cefalea atribuida a hemorragia intracraneal no traumática
    - 6.2.1 Cefalea aguda atribuida a hemorragia intracerebral no traumática
    - 6.2.2 Cefalea aguda atribuida a hemorragia subaracnoidea no traumática
    - 6.2.3 Cefalea aguda atribuida a hemorragia subdural aguda no traumática
    - 6.2.4 Cefalea persistente atribuida a hemorragia intracraneal no traumática previa
      - 6.2.4.1 Cefalea persistente atribuida a hemorragia intracerebral no traumática previa
      - 6.2.4.2 Cefalea persistente atribuida a hemorragia subaracnoidea no traumática previa
      - 6.2.4.3 Cefalea persistencia atribuida a hemorragia subdural aguda no traumática previa
  - 6.3 Cefalea atribuida a malformación vascular sin ruptura



- 6.3.1 Cefalea atribuida a aneurisma sacular sin ruptura
- 6.3.2 Cefalea atribuida a malformación arteriovenosa congénita
- 6.3.3 Cefalea atribuida a fístula arteriovenosa dural
- 6.3.4 Cefalea atribuida a hemangioma cavernoso
- 6.3.5 Cefalea atribuida a hemangiomas encefalotrigeminal o leptomenígea (síndrome de Sturge-Weber)
- 6.4 Cefalea atribuida a arteritis
  - 6.4.1 Cefalea atribuida a arteritis de células gigantes (ACG)
  - 6.4.2 Cefalea atribuida a vasculitis primaria del sistema nervioso central (VPSNC)
  - 6.4.3 Cefalea atribuida a vasculitis secundaria del sistema nervioso central (VSSNC)
- 6.5 Cefalea atribuida a trastorno de las arterias cervicales, carótidas o vertebrales
  - 6.5.1 Cefalea, dolor facial o dolor cervical atribuidos a disección de la arteria cervical, carótida o vertebral
    - 6.5.1.1 Cefalea, dolor facial o dolor cervical agudos atribuidos a disección de la arteria cervical, carótida o vertebral
    - 6.5.1.2 Cefalea, dolor facial o dolor cervical persistentes atribuidos a disección de la arteria cervical, carótida o vertebral
  - 6.5.2 Cefalea tras endarterectomía
  - 6.5.3 Cefalea atribuida a angioplastia o implantación de *stent* carotídeo o vertebral
- 6.6 Cefalea atribuida a flebopatías craneales
  - 6.6.1 Cefalea atribuida a flebotrombosis cerebral
  - 6.6.2 Cefalea atribuida a implantación de *stent* en seno venoso craneal
- 6.7 Cefalea atribuida a otras arteriopatías intracraneales agudas
  - 6.7.1 Cefalea atribuida a procedimiento endoarteriales intracraneal
  - 6.7.2 Cefalea por angiografía
  - 6.7.3 Cefalea atribuida a síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)
    - 6.7.3.1 Cefalea aguda atribuida a síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)
    - 6.7.3.2 Cefalea aguda probablemente atribuida a síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)
    - 6.7.3.3 Cefalea persistente atribuida a síndrome de vasoconstricción cerebral reversible previo (SVCR)
  - 6.7.4 Cefalea atribuida a disección arterial intracraneal
- 6.8 Cefalea y/o aura de tipo migrañoso atribuida a vasculopatía intracraneal crónica
  - 6.8.1 Cefalea atribuida a arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía
  - 6.8.2 Cefalea atribuida a encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de pseudoictus (MELAS)
  - 6.8.3 Cefalea atribuida a angiopatía de moya-moya
  - 6.8.4 Aura de tipo migrañoso atribuida a angiopatía amiloide cerebral
  - 6.8.5 Cefalea atribuida a síndrome de vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral y manifestaciones sistémicas (RVCLSM)

- 6.8.6 Cefalea atribuida a otra vasculopatía intracraneal crónica
- 6.9 Cefalea atribuida a apoplejía hipofisaria
- 7. CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO INTRACRANEAL NO VASCULAR**
- 7.1 Cefalea atribuida a hipertensión del líquido cefalorraquídeo (LCR)
  - 7.1.1 Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal idiopática
  - 7.1.2 Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a trastornos metabólicos, tóxicos u hormonales
  - 7.1.3 Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a trastorno cromosómico
  - 7.1.4 Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia
- 7.2 Cefalea atribuida a hipotensión del líquido cefalorraquídeo
  - 7.2.1 Cefalea tras punción dural
  - 7.2.2 Cefalea por fístula del líquido cefalorraquídeo
  - 7.2.3 Cefalea atribuida a hipotensión intracraneal espontánea
- 7.3 Cefalea atribuida a enfermedad intracraneal inflamatoria no infecciosa
  - 7.3.1 Cefalea atribuida a neurosarcooidosis
  - 7.3.2 Cefalea atribuida a meningitis aséptica (no infecciosa)
  - 7.3.3 Cefalea atribuida a otra enfermedad intracraneal no infecciosa
  - 7.3.4 Cefalea atribuida a hipofisitis linfocítica
  - 7.3.5 Síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis del líquido cefalorraquídeo
- 7.4 Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal
  - 7.4.1 Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal
    - 7.4.1.1 Cefalea atribuida a quiste coloide del tercer ventrículo
  - 7.4.2 Cefalea atribuida a meningitis carcinomatosa
  - 7.4.3 Cefalea atribuida a hipersecreción o hiposecreción hipofisaria o hipotalámica
- 7.5 Cefalea atribuida a inyección intratecal
- 7.6 Cefalea atribuida a crisis epiléptica
  - 7.6.1 Cefalea comicial
  - 7.6.2 Cefalea postcomicial
- 7.7 Cefalea atribuida a malformación de Chiari de tipo I (MC-I)
- 7.8 Cefalea atribuida a otro trastorno intracraneal no vascular
- 8. CEFALEA ATRIBUIDA A LA ADMINISTRACIÓN O SUPRESIÓN DE UNA SUSTANCIA**
- 8.1 Cefalea atribuida a consumo de o exposición a sustancias
  - 8.1.1 Cefalea por generadores de óxido nítrico (NO)
    - 8.1.1.1 Cefalea inmediata por generadores de óxido nítrico
    - 8.1.1.2 Cefalea tardía por generadores de óxido nítrico
  - 8.1.2 Cefalea por inhibidores de la fosfodiesterasa
  - 8.1.3 Cefalea por monóxido de carbono (CO)
  - 8.1.4 Cefalea alcohólica
    - 8.1.4.1 Cefalea inmediata por alcohol
    - 8.1.4.2 Cefalea tardía por alcohol

- 8.1.5 Cefalea por cocaína
- 8.1.6 Cefalea por histamina exógena
  - 8.1.6.1 Cefalea inmediata por histamina exógena
  - 8.1.6.2 Cefalea tardía por histamina exógena
- 8.1.7 Cefalea provocada por el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)
  - 8.1.7.1 Cefalea inmediata provocada por el CGRP
  - 8.1.7.2 Cefalea tardía provocada por el CGRP
- 8.1.8 Cefalea atribuida a vasopresor agudo exógeno
- 8.1.9 Cefalea atribuida al uso ocasional de medicamentos no indicados contra la cefalea
  - 8.1.10 Cefalea atribuida al uso prolongado de medicamentos no indicados contra la cefalea
  - 8.1.11 Cefalea atribuida al consumo de o exposición a otras sustancias
- 8.2 Cefalea por abuso de medicamentos
  - 8.2.1 Cefalea por abuso de ergotamínicos
  - 8.2.2 Cefalea por abuso de triptanes
  - 8.2.3 Cefalea por abuso de analgésicos no opioides
    - 8.2.3.1 Cefalea por abuso de paracetamol (acetaminofeno)
    - 8.2.3.2 Cefalea por abuso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
      - 8.2.3.2.1 Cefalea por abuso de ácido acetilsalicílico
      - 8.2.3.2.2 Cefalea por abuso de otros analgésicos no opioides
  - 8.2.4 Cefalea por abuso de opioides
  - 8.2.5 Cefalea por abuso de combinación de analgésicos
  - 8.2.6 Cefalea atribuida al abuso de varias clases de fármacos sin abuso individual de los mismos
  - 8.2.7 Cefalea atribuida al abuso no especificado o no comprobado de varias clases de fármacos
  - 8.2.8 Cefalea atribuida a abuso de otros medicamentos
- 8.3 Cefalea atribuida a supresión de una sustancia
  - 8.3.1 Cefalea por privación de cafeína
  - 8.3.2 Cefalea por privación de opioides
  - 8.3.3 Cefalea por privación de estrógenos
  - 8.3.4 Cefalea atribuida a privación tras uso prolongado de otras sustancias
- 9. CEFALEA DE ORIGEN INFECCIOSO**
- 9.1 Cefalea atribuida a infección intracraneal
  - 9.1.1 Cefalea atribuida a meningitis o meningoencefalitis bacterianas
    - 9.1.1.1 Cefalea aguda atribuida a meningitis o meningoencefalitis bacterianas
    - 9.1.1.2 Cefalea crónica atribuida a meningitis o meningoencefalitis bacterianas
    - 9.1.1.3 Cefalea persistente atribuida a meningitis o meningoencefalitis bacterianas previas
  - 9.1.2 Cefalea atribuida a meningitis o encefalitis víricas

- 9.1.2.1 Cefalea atribuida a meningitis vírica
- 9.1.2.2 Cefalea atribuida a encefalitis vírica
- 9.1.3 Cefalea atribuida a micosis u otra parasitosis intracraneal
  - 9.1.3.1 Cefalea aguda atribuida a micosis u otra parasitosis intracraneal
  - 9.1.3.2 Cefalea crónica atribuida a micosis u otra parasitosis intracraneal
- 9.1.4 Cefalea atribuida a infección cerebral localizada
- 9.2 Cefalea atribuida a infección sistémica
  - 9.2.1 Cefalea atribuida a infección bacteriana sistémica
    - 9.2.1.1 Cefalea aguda atribuida a infección bacteriana sistémica
    - 9.2.1.2 Cefalea crónica atribuida a infección bacteriana sistémica
  - 9.2.2 Cefalea atribuida a infección vírica sistémica
    - 9.2.2.1 Cefalea aguda atribuida a infección vírica sistémica
    - 9.2.2.2 Cefalea crónica atribuida a infección vírica sistémica
  - 9.2.3 Cefalea atribuida a otras infecciones sistémicas
    - 9.2.3.1 Cefalea aguda atribuida a otras infecciones sistémica
    - 9.2.3.2 Cefalea crónica atribuida a otras infecciones sistémicas
- 10. CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO DE LA HOMEOSTASIS**
  - 10.1 Cefalea atribuida a hipoxia o hipercapnia
    - 10.1.1 Cefalea de altura
    - 10.1.2 Cefalea atribuida a vuelo en avión
    - 10.1.3 Cefalea por inmersión
    - 10.1.4 Cefalea por apnea del sueño
  - 10.2 Cefalea por diálisis
  - 10.3 Cefalea atribuida a hipertensión arterial
    - 10.3.1 Cefalea atribuida a feocromocitoma
    - 10.3.2 Cefalea atribuida a crisis hipertensiva sin encefalopatía hipertensiva
    - 10.3.3 Cefalea atribuida a encefalopatía hipertensiva
    - 10.3.4 Cefalea atribuida a preeclampsia o eclampsia
    - 10.3.5 Cefalea atribuida a disreflexia autonómica
  - 10.4 Cefalea atribuida a hipotiroidismo
  - 10.5 Cefalea atribuida al ayuno
  - 10.6 Cefalea cardíaca
  - 10.7 Cefalea atribuida a otros trastornos de la homeostasis
- 11. CEFALEA O DOLOR FACIAL ATRIBUIDOS A TRASTORNOS DEL CRÁNEO, CUELLO, OJOS, OÍDOS, NARIZ, SENOS PARANASALES, DIENTES, BOCA O DE OTRAS ESTRUCTURAS FACIALES O CERVICALES**
  - 11.1 Cefalea atribuida a trastorno óseo craneal
  - 11.2 Cefalea atribuida a trastorno cervical
    - 11.2.1 Cefalea cervicógena
    - 11.2.2 Cefalea atribuida a tendinitis retrofaríngea
    - 11.2.3 Cefalea atribuida a distonía craneocervical

- 11.3 Cefalea atribuida a trastorno ocular
  - 11.3.1 Cefalea atribuida a glaucoma agudo de ángulo cerrado
  - 11.3.2 Cefalea atribuida a defectos de refracción
  - 11.3.3 Cefalea atribuida a trastorno ocular inflamatorio
  - 11.3.4 Cefalea troclear
- 11.4 Cefalea atribuida a trastorno ótico
- 11.5 Cefalea atribuida a trastorno nasal o de los senos paranasales
  - 11.5.1 Cefalea atribuida a sinusitis aguda
  - 11.5.2 Cefalea atribuida a sinusitis crónica o recurrente
- 11.6 Cefalea atribuida a trastorno dental
- 11.7 Cefalea atribuida a trastornos de la articulación temporomandibular
- 11.8 Cefalea o dolor facial atribuidos a inflamación del ligamento estilohioideo
- 11.9 Cefalea o dolor facial atribuidos a otros trastornos del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos paranasales, dientes, boca o de otras estructuras faciales o cervicales
- 12. CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO PSIQUIÁTRICO**
  - 12.1 Cefalea atribuida a trastorno de somatización
  - 12.2 Cefalea atribuida a trastorno psicótico
- 13. LESIONES DOLOROSAS DE LOS NERVIOS CRANEALES Y OTROS DOLORES FACIALES**
  - 13.1 Dolor atribuido a lesión o enfermedad del nervio trigémino
    - 13.1.1 Neuralgia del trigémino
      - 13.1.1.1 Neuralgia clásica del trigémino
        - 13.1.1.1.1 Neuralgia clásica del trigémino estrictamente paroxística
        - 13.1.1.1.2 Neuralgia clásica del trigémino con dolor continuo
      - 13.1.1.2 Neuralgia del trigémino secundaria
        - 13.1.1.2.1 Neuralgia del trigémino atribuida a esclerosis múltiple
        - 13.1.1.2.2 Neuralgia del trigémino atribuida a lesión ocupante de espacio
        - 13.1.1.2.3 Neuralgia del trigémino atribuida a otras causas
      - 13.1.1.3 Neuralgia idiopática del trigémino
        - 13.1.1.3.1 Neuralgia idiopática del trigémino estrictamente paroxística
        - 13.1.1.3.2 Neuralgia idiopática del trigémino con dolor continuo
    - 13.1.2 Neuralgia del trigémino secundaria
    - 13.1.3 Neuralgia idiopática del trigémino
  - 13.2 Dolor atribuido a lesión o enfermedad del nervio glossofaríngeo
    - 13.2.1 Neuralgia del glossofaríngeo
      - 13.2.1.1 Neuralgia clásica del glossofaríngeo
      - 13.2.1.2 Neuralgia del glossofaríngeo secundaria
      - 13.2.1.3 Neuralgia idiopática del glossofaríngeo
    - 13.2.2 Neuropatía dolorosa del glossofaríngeo
      - 13.2.2.1 Neuropatía dolorosa del glossofaríngeo atribuida a causa conocida
      - 13.2.2.2 Neuropatía dolorosa del glossofaríngeo idiopática
  - 13.3 Dolor atribuido a lesión o enfermedad del nervio intermedio
    - 13.3.1 Neuralgia del nervio intermedio

- 13.3.1.1 Neuralgia clásica del nervio intermedio
- 13.3.1.2 Neuralgia secundaria del nervio intermedio
- 13.3.1.3 Neuralgia idiopática del nervio intermedio
- 13.3.2 Neuropatía dolorosa del nervio intermedio
  - 13.3.2.1 Neuropatía dolorosa del nervio intermedio atribuida a herpes zóster
  - 13.3.2.2 Neuralgia del nervio intermedio postherpética
  - 13.3.2.3 Neuropatía dolorosa del nervio intermedio atribuida a otros trastornos
  - 13.3.2.4 Neuropatía dolorosa del nervio intermedio idiopática
- 13.4 Neuralgia occipital
- 13.5 Síndrome cervicogloso
- 13.6 Neuritis óptica dolorosa
- 13.7 Cefalea atribuida a parálisis oculomotora de origen isquémico
- 13.8 Síndrome de Tolosa-Hunt
- 13.9 Síndrome oculosimpático paratrigeminal (de Raeder)
- 13.10 Neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente
- 13.11 Síndrome de la boca ardiente
- 13.12 Dolor facial idiopático persistente
- 13.13 Dolor neuropático central
  - 13.13.1 Dolor neuropático central atribuido a esclerosis múltiple (EM)
  - 13.13.2 Dolor central tras ictus
- 14. OTRAS CEFALEAS**
  - 14.1 Cefalea no clasificada en otra categoría
  - 14.2 Cefalea sin especificar

## DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los pacientes el diagnóstico de las cefaleas, particularmente las migrañas, se logra con una anamnesis dirigida y una exploración física minuciosa, sin necesidad de recurrir a exámenes complementarios. Los estudios de neuroimagen, tales como tomografía axial computarizada (TC) con contraste o resonancia magnética (RM) son recomendables tras un primer episodio de migraña con aura de cualquier tipo, sobre todo si el aura no es típica. De los múltiples procedimientos diagnósticos que se pueden utilizar en pacientes con cefaleas, se prefieren aquellos que pueden ayudar tempranamente al diagnóstico diferencial y con ello orientar la terapéutica; algunos de los motivos que hacen necesaria su realización son los siguientes:

1. Presencia de signos y síntomas de alarma “banderas rojas”.
2. Cefaleas que no cumplen los criterios diagnósticos de las cefaleas primarias.
3. Cefaleas primarias que se diagnostican por exclusión, como ocurre con la mayoría de las cefaleas incluidas en el grupo 4 de la clasificación.
4. Limitaciones para obtener una buena historia clínica por barreras lingüísticas/culturales/nivel de consciencia.
5. Temor a tener una enfermedad grave y un fin terapéutico.

A continuación, se describen los exámenes más destacados para el diagnóstico de las cefaleas secundarias: punción lumbar, neuroimágenes, angiografías, mielografías y cisternografía isotópica.

**Punción lumbar.** Es importante medir la presión de apertura del LCR y con la técnica correcta para evitar falsas elevaciones de presión. Se debe descartar previamente una hipertensión intracraneal, edema de papila, coagulopatía, trombocitopenia ( $<50 \times 10^9/L$ ) o el uso de anticoagulantes. Las indicaciones para hacer una punción lumbar son: meningitis y/o encefalitis infecciosa, hemorragia subaracnoidea, metástasis leptomenígeas e hipertensión intracraneal idiopática. Evitar la punción lumbar si la sospecha clínica de hipertensión intracraneal es elevada y existen signos radiológicos compatibles en una RM cerebral con contraste, por el riesgo de enclavamiento amigdalario.

**Neuroimágenes.** Las neuroimágenes con TC o RM son de gran utilidad en el estudio del paciente con cefalea. Los signos de alarma deben orientar a una cefalea secundaria. Las recomendaciones sobre el uso de neuroimágenes son: cefaleas atípicas, convulsiones, presencia de signos neurológicos focales, factores de riesgo (tumores primarios, infección por el VIH u otras causas de inmunosupresión) y alteraciones de la hemostasia, entre otros. La TC es la prueba de elección en pacientes con traumatismo craneoencefálico, sospecha de hemorragia subaracnoidea, alteraciones óseas o contraindicaciones para realizar una RM en pacientes portadores de dispositivos o implantes (marcapasos, prótesis).

**La RM se usa cuando se sospecha:** embarazo (evitar el uso de gadolinio), neoplasias, compromiso meníngeo, lesiones localizadas en zonas de difícil visualización con TC (seno cavernoso, la fosa posterior o la silla turca), malformación de Arnold Chiari, lesiones vasculares (malformaciones arteriovenosas, hematoma subdural, ictus, aneurismas, trombosis venosa), en hidrocefalia para delimitar la localización de la obstrucción y el síndrome de hipotensión licuoral.

**Angiografía cerebral convencional (con medio de contraste).** Su papel diagnóstico es indudable ante la sospecha de aneurismas o malformaciones vasculares, disecciones arteriales, trombosis venosa, vasculitis, vasoespasmo y en el síndrome de vasoconstricción reversible. Sin embargo, la tendencia actual es la realización de técnicas incruentas como la angio-TC o la angio-RM, que están exentas de las complicaciones de la angiografía convencional y con resultados diagnósticos bastante satisfactorios.

**Mielografía.** La mielografía convencional, mediante TC o RM o inyección de contraste intratecal puede estar indicada en el diagnóstico de puntos de fuga, en caso de sospechar fístulas de LCR.

**Cisternografía isotópica.** La cisternografía isotópica con indio-111 también se utiliza para tratar de ubicar una posible fístula de LCR en pacientes con cefalea por hipotensión licuoral.

**Tomografía por emisión de fotón único (SPEC/TC), Tomografía por emisión de positrones y Resonancia magnética funcional.** Estas técnicas no son pruebas útiles ni están indicadas en el diagnóstico de cefaleas; sin embargo, se utilizan frecuentemente para la investigación. Podría plantearse la realización de una SPEC/TC en pacientes con déficits neurológicos transitorios y linfocitosis en LCR.

**Electroencefalograma (EEG).** Las crisis convulsivas desencadenadas por la migraña son la única circunstancia en que está indicado el EEG en el estudio de las cefaleas. Igualmente, se



indica cuando se sospecha una epilepsia o, la cefalea o sus concomitantes forman parte de sus manifestaciones, como en el caso de migralepsia (convulsiones postmigraña), cefaleas de breve duración, auras atípicas (síntomas gástricos, alucinaciones olfativas y alucinaciones visuales circulares). También puede ser necesaria su realización en pacientes con déficits neurológicos, con auras y alteración del nivel de consciencia.

La **polisomnografía** se indica ante la sospecha de una cefalea por apnea del sueño y la electrocardiografía/ prueba de esfuerzo cuando se piensa en una cefalea cardiovascular.

## MIGRAÑAS

### 1. Migrañas

Estudios epidemiológicos han informado que las migrañas tienen un alta prevalencia y enorme impacto socioeconómico y personal; es una cefalea primaria frecuente e incapacitante, su historia natural sigue siendo un enigma en la actualidad. De acuerdo a su presentación clínica, se caracterizan por ser transitorias, episódicas y fenomenológicamente variables y, al no existir un marcador biológico o de neuroimagen que permita diferenciar las distintas entidades, el diagnóstico sigue siendo estrictamente clínico, con lo cual se incrementa la complejidad del problema. Conforme al estudio *Global Burden of Disease Survey 2010* (GBD 2010) la migraña es el tercer trastorno más prevalente del mundo y, en el GBD 2015 se clasificó como la tercera causa mundial de discapacidad tanto en hombres como en mujeres menores de 50 años. Seguidamente se hará una descripción de las migrañas y su tratamiento.

**1.1. Migraña sin aura.** Cefalea recurrente que se manifiesta con crisis de 4-72 horas de duración. Es un trastorno neurobiológico caracterizado por cefalea de localización unilateral, carácter pulsátil, intensidad moderada o grave, empeora con la actividad física rutinaria y se asocia con náuseas, fotofobia y/o fonofobia.

#### Criterios diagnósticos:

1. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B y D.
2. Episodios de cefalea de 4-72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito).
3. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características: A. Localización unilateral; B. Carácter pulsátil; C. Dolor de intensidad moderada o grave y D. Empeora con o impide llevar a cabo la actividad física habitual (por ej., caminar o subir escaleras).
4. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea: náuseas y/o vómitos.
5. Fotofobia y fonofobia.
6. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

Los fármacos sintomáticos altamente específicos de los receptores, incluyen los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B/D</sub> (triptanes), los agonistas del receptor 5-HT<sub>1F</sub> y los antagonistas del receptor CGRP: estos han demostrado su eficacia en el tratamiento agudo o sintomático de las crisis migrañosas.

**1.2. Migraña con aura.** Crisis recurrentes de varios minutos de duración con síntomas visuales, sensitivos o del sistema nervioso central; de localización unilateral y completamente reversibles que suelen desarrollarse de manera gradual y preceder a una cefalea y a síntomas asociados a migraña.

**Criterios de diagnóstico:**

1. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B y C.
2. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles: visuales, retinianos, sensitivos, del habla o lenguaje, motores y troncoencefálicos.
3. Al menos tres de las siguientes características:
  - A. Propagación gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período  $\geq 5$  min.
  - B. Se suceden dos o más síntomas de aura.
  - C. Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 minutos.
  - D. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
  - E. Al menos uno de los síntomas de aura es positivo.
  - F. El aura está acompañada de o le sucede en los siguientes 60 minutos una cefalea D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

**1.3. Migraña crónica.** Cefalea que aparece durante 15 o más días/mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días/mes, presenta características de cefalea migrañosa.

**Criterios de diagnóstico:**

1. Cefalea (de tipo tensional o migrañoso) durante un período de  $\geq 15$  días/mes durante  $> 3$  meses que cumple los criterios B y C.
2. Evoluciona en pacientes que han sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B y D para la migraña sin aura y/o los criterios de migraña con aura C. Durante un período  $\geq 8$  días/mes por espacio  $> 3$  meses que cumple cualquiera de los siguientes:
  - A. Los criterios de migraña sin aura.
  - B. Los criterios de migraña con aura.
3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptano o derivados ergóticos.
4. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

**1.4. Complicaciones de la migraña.** Deben codificarse por separado tanto el tipo, subtipo o sub de migraña como la complicación.

**1.4.1. Estado migrañoso.** Crisis de migraña debilitante que se prolonga durante más de 72 horas.

**Criterios de diagnóstico:**

1. Una crisis de cefalea que cumple los criterios B y C.
2. Se presenta en pacientes con 1.1 Migraña sin aura y/o migraña con aura de manera similar a las crisis previas, salvo por su duración e intensidad.
3. Las dos características siguientes:
  - A. Se prolonga  $> 72$  horas.
  - B. El dolor o los síntomas asociados son debilitantes.
4. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

**1.4.2. Aura persistente sin infarto.** Síntomas de aura que se prolongan durante una semana o más sin datos sugestivos de infarto en las pruebas de neurodiagnóstico.

**Criterios de diagnóstico:**

1. El aura cumple el criterio B.
2. Evolucionan en un paciente con migraña y aura idéntica a los episodios previos, salvo por la duración de uno o más de los síntomas de aura, que se prolongan  $\geq 1$  semana.
3. No hay datos sugestivos de infarto en las pruebas de neurodiagnóstico por la imagen.
4. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

**1.4.3. Infarto migrañoso.** Uno o más síntomas de aura migrañosa que presenta una lesión isquémica cerebral en el territorio pertinente demostrado por las pruebas de neurodiagnóstico por imagen, con inicio durante el desarrollo de una crisis de migraña con aura típica.

**Criterios de diagnóstico:**

1. Crisis migrañosa que cumple los criterios B y C.
2. Se presenta en un paciente con migraña y aura; es idéntica a las crisis previas salvo por la duración de uno o más síntomas de aura durante  $>60$  minutos.
3. Las pruebas de neurodiagnóstico por la imagen presentan un infarto isquémico en un área pertinente.
4. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

**1.4.4. Crisis epiléptica desencadenada por aura migrañosa****Criterios de diagnóstico:**

1. Una crisis que cumple los criterios diagnósticos para un tipo de crisis epiléptica, así como el criterio B.
2. Se presenta en un paciente con migraña y aura de manera simultánea o en la hora posterior a una crisis de migraña con aura.
3. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

**1.5. Migraña probable.** Crisis de cefalea de tipo migrañoso que no cumple uno de los criterios para ser clasificada en uno de los tipos o subtipos de migraña citados anteriormente y que no cumple los criterios de ninguna otra cefalea.

**Criterios de diagnóstico:**

1. Las crisis cumplen todos salvo uno de los criterios para migraña sin aura, o todos salvo uno de los criterios para la migraña con aura.
2. No cumple los criterios de la ICHD-III de otra cefalea.
3. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

**1.5.1. Migraña sin aura probable****Criterios de diagnóstico:**

1. Las crisis cumplen todos salvo uno de los criterios de migraña sin aura.
2. No cumple los criterios de la ICHD-III de otra cefalea.
3. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

**1.5.2. Migraña con aura probable**

**Criterios de diagnóstico:**

1. Las crisis cumplen todo, salvo uno de los criterios migraña con aura o cualquiera de sus subtipos.
2. No cumple los criterios de la ICHD-III de otra cefalea.
3. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

**1.6. Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña.** Este grupo de trastornos aparece en pacientes que también padecen migraña sin aura o migraña con aura, o que poseen una mayor probabilidad de desarrollar alguna de ellas. Si bien históricamente se han observado durante la infancia, también pueden aparecer en adultos. Entre las dolencias que pueden presentar estos pacientes se incluyen los episodios de cinetosis y parasomnias tales como sonambulismo, somniloquia, terrores nocturnos o bruxismo.

**1.6.1. Trastorno gastrointestinal recurrente.** Crisis recurrentes episódicas de dolor y/o malestar abdominal o náuseas y/o vómitos que aparecen de manera poco frecuente, crónica o en intervalos predecibles y que pueden estar asociados a la migraña.

**Criterios de diagnóstico:**

1. Al menos cinco crisis con episodios distintivos de dolor abdominal y/o malestar abdominal y/o náuseas y/o vómitos.
2. Exploración y evaluación gastrointestinal normal.
3. No atribuible a otro trastorno.

**1.6.1.1. Síndrome de vómitos cíclicos.** Crisis recurrentes episódicas de náuseas y vómitos intensos, por lo general estereotipados en el individuo y con una periodicidad predecible de los episodios. Las crisis pueden asociarse con palidez y letargo. Hay una resolución completa de los síntomas entre las crisis.

**Criterios de diagnóstico:**

1. Al menos cinco crisis de náuseas y vómitos intensos.
2. Estereotipados en el paciente, de carácter recurrente y con una periodicidad predecible.
3. Todos los siguientes:
  - Náuseas y vómitos que ocurren al menos cuatro veces por hora.
  - Las crisis se prolongan  $\geq 1$  hora y hasta 10 días.
  - Las crisis aparecen con una separación  $\geq 1$  semana.
4. Ausencia total de síntomas entre las crisis.
5. No atribuible a otro trastorno.

**1.6.1.2. Migraña abdominal.** Trastorno idiopático que se observa fundamentalmente en niños y que se caracteriza por episodios recurrentes de dolor abdominal en línea media, de moderado a grave, asociado a síntomas vasomotores, náuseas y vómitos, que dura 2-72 horas y con normalidad entre los episodios. La cefalea no aparece durante los episodios.

**Criterios de diagnóstico:**

1. Al menos cinco crisis de dolor abdominal.

2. Dolor que cumple por lo menos dos de las siguientes tres características:

- Localización medial, periumbilical o mal definida.
- Calidad sorda o “solo dolorimiento”.
- Intensidad moderada o fuerte.

3. Al menos dos de los siguientes cuatro síntomas asociados:

- Anorexia.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Palidez.

**1.6.2. Vértigo paroxístico benigno.** Trastorno que se caracteriza por breves crisis recurrentes de vértigo que aparecen sin previo aviso y se resuelven de manera espontánea, en niños que por lo demás están sanos.

**Criterios de diagnóstico:**

1. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B y C.
2. Vértigo que aparece sin previo aviso, de máxima intensidad en el inicio y que se resuelve de manera espontánea después de un período que abarca entre minutos y horas, sin pérdida del conocimiento.
3. Al menos uno de los siguientes cinco síntomas asociados:
  - Nistagmo.
  - Ataxia.
  - Vómitos.
  - Palidez.
  - Temor.
4. Exploración neurológica y funciones auditiva y vestibular normales entre los episodios.
5. No atribuible a otro trastorno.

**1.6.3. Tortícolis paroxística benigna.** Crisis recurrentes de inclinación de la cabeza hacia un lado, con o sin ligera rotación, que remiten espontáneamente. Se presenta en lactantes y niños pequeños y se inicia durante el primer año de vida.

**Criterios de diagnóstico:**

1. Crisis recurrentes en un niño pequeño que cumplen los criterios B y C.
2. Inclinación lateral de la cabeza, con o sin ligera rotación, que remite de manera espontánea después de minutos o día.
3. Al menos uno de los siguientes cinco síntomas asociados:
  - Palidez.
  - Irritabilidad.
  - Decaimiento.
  - Vómitos.
  - Ataxia.
4. Exploración neurológica normal entre los episodios.
5. No atribuible a otro trastorno.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento preventivo de la migraña

Debe ser indicado por el médico tratante y manejado por el paciente con los fines de lograr adhesión al mismo. Las dosis vía oral diarias (mg) de los principales tratamientos preventivos (mínima, recomendada y máxima) son las siguientes:

| Bloqueadores $\beta$                    | Mínima eficaz | Recomendada | Máxima |
|---|---------------|-------------|--------|
| Propranolol                             | 40            | 60          | 160    |
| Atenolol                                | 50            | 100         | 200    |
| Metoprolol                              | 50            | 100         | 200    |
| Nebivolol                               | 2,5           | 5           | 10     |
| <b>Antiepilépticos/neuromoduladores</b> |               |             |        |
| Topiramato                              | 50            | 100         | 200    |
| Ácido valproico                         | 300           | 600         | 1.500  |
| <b>IECA y ARA-II</b>                    |               |             |        |
| Lisinopril                              | 5             | 10          | 20     |
| Candesartán                             | 8             | 16          | 32     |
| <b>Calcioantagonistas</b>               |               |             |        |
| Flunarizina                             | 2,5           | 5           | 10     |
| <b>Antidepresivos</b>                   |               |             |        |
| Amitriptilina                           | 10            | 25          | 75     |
| Venlafaxina                             | 37,5          | 50          | 75     |

### Tratamiento de las crisis

Comúnmente es conocido como agudo o sintomático, es obligatorio en todos los pacientes migrañosos; el recomendado es el que mejor se adapte a las características del paciente, de sus crisis y al grado de discapacidad. Los medicamentos para el tratamiento de la crisis de migraña pueden dividirse en inespecíficos, específicos y adyuvantes. Los fármacos no específicos incluyen los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE); los específicos comprenden los ergóticos y los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B/D</sub> (comúnmente conocidos como triptanes) y, los medicamentos adyuvantes son fundamentalmente antieméticos/procinéticos (domperidona, metoclopramida), necesarios en pacientes con náuseas y vómitos. Es altamente recomendable evitar los opiáceos y las combinaciones de analgésicos con barbitúricos, codeína, tramadol y/o cafeína, por el riesgo de ocasionar cefalea crónica diaria por abuso de estos fármacos. El tratamiento sintomático ha de ser individualizado para cada paciente y para cada crisis.

**Antiinflamatorios no esteroideos.** Los más indicados para el tratamiento sintomático de las crisis de migraña (VO cada 6-8 horas) son el ácido acetilsalicílico: 500-1.000 mg; naproxeno sódico: 550-1.100 mg; ibuprofeno: 600-1.200 mg; diclofenaco sódico: 50-100 mg VO; 100 mg rectal y 75 mg parenteral; dexketoprofeno trometamol: 25-50 mg VO, 50 mg parenteral.

**Triptanes.** Estos fármacos son agonistas selectivos de los receptores implicados en el control del dolor en las crisis de migraña, por lo que la capacidad de inducir vasoconstricción periférica es menor que la de los ergóticos. Tienen un nivel de eficacia más elevado que los AINE, pueden utilizarse por vía oral, intranasal y subcutánea, y son eficaces en el acmé del dolor y frente a las náuseas y los vómitos. Pueden coadministrarse con AINE y conjuntamente con los tratamientos preventivos. Están contraindicados en pacientes con patología cardiovascular. Los más indicados son los siguientes:

1. **Sumatriptán:** 50 mg VO, 10-20 mg nasal; o 6 mg SC si la crisis con dolor es grave y resistente a la vía oral y nasal.
2. **Zolmitriptán:** 2,5 y 5 mg VO o 5 mg nasal.
3. **Naratriptán.** Se usa en crisis leves-moderadas de larga duración y con efectos adversos por otros triptanes. 2,5 mg VO.
4. **Rizatriptán.** Se usa en crisis con dolor grave, rápidas y de corta duración: 10 mg VO.
5. **Almotriptán.** Se usa en pacientes con migraña estándar o por efectos adversos con otros triptanes: 12,5 mg VO.
6. **Eletriptán.** Se usa en crisis con dolor grave de larga duración: 20 y 40 mg VO.
7. **Frovatriptán.** Se emplea en crisis leves a moderadas de larga duración o por efectos adversos con otros triptanes: 2,5 mg VO.

## 2. Cefalea de tipo tensional

**2.1. Cefalea episódica infrecuente de tipo tensional.** Episodios de cefalea poco frecuentes, de localización típicamente bilateral, con dolor opresivo de intensidad leve a moderada y con una duración de minutos a días. Este dolor no empeora con la actividad física habitual ni está asociado con náuseas, pero podrían presentarse fotofobia o fonofobia.

### Criterios de diagnóstico:

1. Al menos 10 episodios de cefalea que aparezcan de media menor de 1 día/mes (<12 días/año).
2. Duración de 30 minutos a siete días.
3. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
  - Localización bilateral.
  - Calidad opresiva (no pulsátil).
  - Intensidad leve o moderada.
  - No empeora con actividad física habitual, como andar o subir escaleras.
4. Las dos características siguientes:
  - Sin náuseas ni vómitos.
  - Puede asociar fotofobia o fonofobia (no ambas).
5. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

**2.2. Cefalea episódica frecuente de tipo tensional.** Episodios de cefalea frecuentes, de localización típicamente bilateral, con dolor opresivo de intensidad leve a moderada y con una duración de minutos a días. Este dolor no empeora con la actividad física habitual ni está asociado con náuseas, pero podrían presentarse fotofobia o fonofobia.



**Criterios de diagnóstico:**

1. Al menos 10 episodios de cefalea que ocurran de media 1-14 días/mes durante >3 meses ( $\geq 12 < 180$  días/año).
2. Duración de 30 minutos a siete días.
3. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
  - Localización bilateral.
  - Calidad opresiva (no pulsátil).
  - Intensidad leve o moderada.
  - No empeora con actividad física habitual, como andar o subir escaleras.
4. Las dos características siguientes:
  - Sin náuseas ni vómitos.
  - Puede asociar fotofobia o fonofobia (no ambas).
5. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

**2.3. Cefalea crónica de tipo tensional.** Trastorno que evoluciona desde una cefalea episódica frecuente de tipo tensional, con episodios de cefalea diarios o muy frecuentes, de localización típicamente bilateral, con dolor opresivo de intensidad leve a moderada y con una duración de minutos a días, o sin remisión. Este dolor no empeora con la actividad física habitual, pero podría presentar náuseas leves, fotofobia o fonofobia.

**Criterios de diagnóstico:**

1. Cefalea durante un período de  $\geq 15$  días/mes durante >3 meses ( $\geq 180$  días/año).
2. Duración de horas a días, o sin remisión.
3. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
  - Localización bilateral.
  - Calidad opresiva.
  - Intensidad leve o moderada.
  - No empeora con actividad física habitual, como andar o subir escaleras.
4. Las dos características siguientes:
  - Puede asociar o fotofobia, o fonofobia o náuseas leves (no más de una).
  - Ni náuseas moderadas o intensas ni vómitos.
5. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

**Tratamiento de las crisis de cefalea tipo tensional:** paracetamol: 200-800 mg; naproxeno: 550-1.000 mg; dexketoprofeno: 25-50 mg; diclofenaco: 12,5-25 mg; metamizol: 500-1.000 mg; paracetamol + cafeína: 1.000 mg/65-200 mg.

**Tratamiento preventivo:**

1. **Antidepresivos tricíclicos:** amitriptilina: 10-75 mg/día, noche; nortriptilina: 25-75 mg/día; clomipramina: 25-75 mg/día.
2. **Antidepresivos tetracíclicos:** mirtazapina: 30-45 mg/día; maprotilina: 25-27 mg/día; mianserina: 30-90 mg/día.

3. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN). Solo si existe estado depresivo asociado. Venlafaxina: 75-225 mg/día.
4. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

### 3. Cefalea en racimos

#### Criterios de diagnóstico:

1. Al menos cinco episodios.
2. Dolor unilateral de intensidad grave o muy grave en región orbitaria, supraorbitaria o temporal, con una duración de 15-180 minutos (sin tratamiento).
3. Cualquiera de las características siguientes:
  - A. Al menos uno de los siguientes síntomas o signos, ipsilaterales a la cefalea:
    - Hiperemia conjuntival y/o lagrimeo.
    - Congestión nasal y/o rinorrea.
    - Edema palpebral.
    - Sudoración frontal y facial.
    - Miosis y/o ptosis.
  - B. Inquietud o agitación.
4. Se manifiesta con una frecuencia entre una vez cada dos días y ocho al día, asociado a inquietud o agitación.
5. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

### 4. Hemicránea paroxística

#### Criterios de diagnóstico:

1. Al menos 20 episodios que cumplen los criterios B-E.
2. Dolor intenso unilateral en la región orbitaria, supraorbitaria o temporal con una duración de 2-30 minutos.
3. Cualquiera de las características siguientes:
  - A. Al menos uno de los siguientes síntomas o signos, ipsilaterales a la cefalea:
    - Hiperemia conjuntival y/o lagrimeo.
    - Congestión nasal y/o rinorrea.
    - Edema palpebral.
    - Sudoración frontal y facial.
    - Miosis y/o ptosis, sudoración frontal o facial.
  - B. Inquietud o agitación.
4. Se presenta con una frecuencia de >5 al día.
5. Los episodios responden completamente a dosis terapéuticas de indometacina.
6. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

### 5. Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración

#### Criterios de diagnóstico:

1. Al menos 20 episodios que cumplen los criterios B-D.
2. Episodios de dolor unilateral, moderado o grave en región orbitaria, supraorbitaria, temporal y/u otra distribución trigeminal, y de una duración de segundos a 10 minutos, en forma de punzadas únicas, una serie de punzadas, o en un patrón de “diente de sierra”.
3. Al menos uno de los siguientes cinco síntomas o signos autonómicos craneales, ipsilaterales al dolor:
  - Hiperemia conjuntival y/o lagrimeo.
  - Congestión nasal y/o rinorrea.
  - Edema palpebral.
  - Sudoración frontal y facial.
  - Miosis y/o ptosis.
4. Se presenta con una frecuencia de al menos una vez al día.
5. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

## 6. Hemicránea continua

### Criterios de diagnóstico:

1. Cefalea unilateral persistente que cumple los criterios B-D.
2. Duración >3 meses, con reagudizaciones de intensidad al menos moderada.
3. Cualquiera de las características siguientes:
  - A. Al menos uno de los siguientes síntomas o signos, ipsilaterales a la cefalea:
    - Hiperemia conjuntival y/o lagrimeo.
    - Congestión nasal y/o rinorrea.
    - Edema palpebral.
    - Sudoración frontal y facial.
    - Miosis y/o ptosis.
  - B. Sensación de inquietud o agitación, o reagudización del dolor con el movimiento.
4. Responde completamente a dosis terapéuticas de indometacina.
5. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

## TRATAMIENTO

Se realiza solo durante la fase activa del proceso y consiste en:

1. Educar al paciente en la naturaleza de su padecimiento.
2. Proporcionar un tratamiento sintomático efectivo para reducir la duración e intensidad de cada ataque.
3. Instaurar un tratamiento profiláctico durante el período sintomático para disminuir el número de ataques y la severidad del dolor.
4. **Tratamiento sintomático (triptanes).** Estos no deben asociarse a ergotamínicos y están contraindicados en pacientes con cardiopatía isquémica, angina inestable, vasculopatía cerebral o periférica, hipertensión arterial mal controlada y alergia al producto. El sumatriptán es el fármaco de elección 6 mg SC o zolmitriptán: pulverizaciones intranasales de 5 mg; conviene aplicarlas en la narina contralateral al dolor.

## Tratamiento preventivo de transición

1. **Corticoesteroides.** El más utilizado es la prednisona 60 mg/día VO durante 3-5 días seguido de una reducción de 10 mg cada 3 días. Dados sus posibles efectos secundarios, se aconseja no prolongar el tratamiento por más de 3 semanas, ni repetirlo más de dos veces al año. Cuando la crisis es refractaria se pueden emplear dosis más altas de corticoesteroides por vía parenteral, por ejemplo: metilprednisolona 250 mg/día en bolo durante 3 días, seguido de prednisona 1 mg/kg/día, con la conocida pauta oral descendente. Estos medicamentos deben utilizarse con precaución en pacientes diabéticos, hipertensos, infectados o con úlcera gastroduodenal.
2. **Ergotamina y dihidroergotamina.** El tartrato de ergotamina es la segunda opción; a la dosis de 1 a 4 mg día VO o rectal, repartidas en dos tomas; en caso de crisis exclusivamente nocturnas, 1 a 2 mg en dosis única antes de acostarse. El efecto secundario más frecuente es la intolerancia gástrica. En caso de optar por esta terapia se recomienda mantenerla durante cortos períodos de tiempo, ya que su uso continuado puede ocasionar ergotismo. Está contraindicado en el embarazo y en enfermos con patología vascular.
3. **Triptanes.** Los más utilizados son: naratriptán 2,5 mg c/12 h, eletriptán 40 mg c/12 h y frovatriptán 2,5-5 mg/día.
4. **Bloqueo anestésico del nervio occipital mayor ipsilateral.** Está indicado cuando el paciente tiene más de dos ataques al día. Si no hay respuesta se puede repetir tras 48-72 horas, hasta un máximo de tres intentos. Se usa un anestésico local (lidocaína, bupivacaina) asociado a un corticoesteroide (Depot triamcinolona o betametasona). Las ventajas de esta técnica son los pocos efectos secundarios (dolor e infección local, hematomas, lesión del nervio periférico y atrofia cutánea focal con alopecia). La técnica está contraindicada cuando existe un defecto óseo craneal. En pacientes embarazadas, solo puede utilizarse lidocaína no asociada a corticoesteroides.

## Tratamiento preventivo retardado

**Terapia de primera línea.** El verapamilo es el fármaco de elección debido a su eficacia, seguridad y baja tasa de interacciones. El rango de dosis varía entre 200 y 960 mg/día (repartida en dos o tres tomas). El efecto secundario más frecuente es el estreñimiento, pero también pueden producirse bradicardia, cefalea y edema en las piernas. Está contraindicado en casos de bloqueos de ramas o auriculoventriculares y en la insuficiencia cardíaca. Con dosificaciones mayores de 480 mg/día es necesario realizar controles electrocardiográficos antes de cada incremento de dosis.

### Terapia de segunda línea:

1. **Carbonato de litio.** Se inicia con dosis de 200 mg c/12 h VO y se aumenta 200 mg cada 7 días, hasta que se obtiene una respuesta satisfactoria o se alcanzan litemias en el margen superior del rango terapéutico. Puede interactuar con otros fármacos lo que obliga a monitorizar sus niveles en sangre. Los efectos secundarios más comunes son temblor, diarrea y poliuria. Los síntomas y signos de toxicidad incluyen náuseas, vómitos, confusión, nistagmo, movimientos anormales, ataxia y crisis convulsivas. Los tratamientos prolongados con litio pueden producir hipotiroidismo e insuficiencia renal.

2. **Topiramato.** Puede ser eficaz a dosis de 50 a 200 mg/día. Sus efectos secundarios más frecuentes son disfunción cognitiva, parestesias, alteración del gusto, pérdida de peso, fatiga y mareos. No deben recibir topiramato los pacientes con historia de nefrolitiasis.

#### **Terapia de tercera línea:**

1. **Ácido valproico.** La dosis recomendada varía entre 500 y 2.000 mg/día VO, repartidos en varias tomas. Los efectos secundarios incluyen ganancia de peso, temblor, fatiga, alopecia y náuseas.
2. **Gabapentina.** La dosis recomendada varía entre 800 y 3.600 mg/día, repartidos en 2-3 tomas. Es un fármaco bien tolerado; los efectos secundarios más comunes son fatiga, somnolencia, mareos, ganancia ponderal, edema periférico y ataxia.
3. **Baclofeno:** 10-30 mg/día; los efectos secundarios más comunes son mareo, ataxia, debilidad muscular y somnolencia.
4. **Clonidina.** 5-75 mg, vía transdérmica. Los efectos secundarios más frecuentes son astenia e hipotensión arterial.
5. **Melatonina:** 5-10 mg/día.
6. **Onabotulinumtoxin A.** Se puede plantear este medicamento en pacientes refractarios al tratamiento preventivo convencional. No están claramente establecidas las dosis y puntos de infiltración, pero se recomienda administrar al menos 50 UI en la región frontal bilateral y en las regiones temporal, occipital y cervical ipsilateral al dolor.
7. **Galcanezumab.** Anticuerpo monoclonal antipéptido asociado al gen de la calcitonina. La dosis es de 300 mg/mes SC, ha mostrado eficacia en la reducción semanal de ataques comparado con el placebo.

### **Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento quirúrgico solo está indicado en pacientes refractarios al tratamiento médico, con dolor estrictamente unilateral y con una personalidad y perfil psicológico estables y sin tendencia a las adicciones. Existen dos tipos de procedimientos: lesivos y neuroestimulación periférica o central.

**Procedimientos quirúrgicos lesivos,** dirigidos a la aferencia trigeminal, ablación por radiofrecuencia del ganglio del nervio trigémino (de Gasser), rizotomía trigeminal sensitiva, cirugía con Gamma-Knife de la raíz trigeminal y descompresión microvascular del trigémino. La rizotomía y la ablación por radiofrecuencia del ganglio del nervio trigémino proporcionan buenos resultados en el 85% y el 75% de los enfermos, respectivamente, con una tasa de recurrencia del 20%. Los posibles efectos secundarios suelen ser transitorios e incluyen diplopía, hiperacusia, desviación mandibular y, sobre todo, anestesia facial y corneal, que pueden evolucionar a queratitis y anestesia dolorosa facial persistente.

**Neuromodulación periférica.** Estimulación no invasiva del nervio vago; es útil para el tratamiento sintomático de las crisis o para el tratamiento preventivo.

**Neuromodulación central (estimulación hipotalámica bilateral).** Esta puede proporcionar alivio persistente y satisfactorio. No obstante, se han descrito casos de hemorragia cerebral, incluso letalidad. Su indicación requiere el cumplimiento de un protocolo estricto de selección.

## Bibliografía

- Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology*. 2008; 71: 1821-8.
- Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine progression: A systematic review. *Headache*. 2019; 59: 306-38.
- Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *Rev Neurol*. 2012; 54(10): 629-37.
- Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, Pierangeli G, Zanigni S, Nicodemo M, et al. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache*. 2009; 49: 412-8.
- Classification Committee of the International Headache Society IHS. The International Classification of Headache Disorders. 3rd Ed. Cephalalgia. 2018; 38: 1-211.
- Colas R, Muñoz P, Temprano R, Gómez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology*. 2004; 62: 1338-42.
- Da Silva A, Costa EC, Gomes JB, Leite FM, Gómez RS, Vasconcelos LP, et al. Chronic headache and comorbidities: a two-phase, population-based, cross-sectional study. *Headache*. 2010; 50: 1306-12.
- GDB 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 954-76.
- Gracia Naya M, Usón-Martín MM. Grupo de estudio de neurólogos aragoneses. Estudio transversal multicéntrico de las consultas externas de neurología de la Seguridad Social en Aragón. Resultados globales. *Rev Neurol*. 1997; 25: 194-9.
- Guerrero-Peral AL. Migraña crónica: tratamiento. *Rev Neurol*. 2012; 54(Supl 2): S21-9.
- Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 2020.
- Ramanayake R, Basnayake B. Evaluation of red flags minimizes missing serious diseases in primary care. *J Family Med Prim Care*. 2018; 7(2): 315-318.
- Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: the utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurological examinations. *Neurology*. 1994; 44: 1353-4.
- Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: the electroencephalogram in the evaluation of headache. *Neurology*. 1995; 45: 1411-3.
- Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003; 106: 81-9.
- Shaik MM, Hassan NB, Tan HL, Gan SH. Quality of life and migraine disability among female migraine patients in a tertiary hospital in Malaysia. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 523717. doi: 10.1155/2015/523717.
- Smith TR, Nicholson RA, Banks JW. Migraine education improves quality of life in a primary care setting. *Headache*. 2010; 50(4): 600-12.
- Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 333-45.
- Wang SJ, Wang PJ, Fuh JL, Peng KP, Ng K. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: a clinic-based study in Taiwan. *Cephalalgia*. 2013; 33: 171-81.
- Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia*. 2020 Apr; 40(5): 503-516. doi: 10.1177/0333102419883355.

## CAPÍTULO 30

# EPILEPSIA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

CLAUDIO CÁRDENAS-CABALLERO

### INTRODUCCIÓN

Con el término de epilepsia se define a un conjunto de síntomas y signos o cambios conductuales que se presentan en las personas de manera espontánea y repentina, ocasionados por descargas anormales, paroxísticas, transitorias y recurrentes de un grupo de neuronas; estos episodios se denominan crisis epilépticas o “ataques”. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de la descarga y su propagación a través de las redes neuronales implicadas en su génesis y transmisión. En general, se considera que la actividad epiléptica obedece a un desequilibrio entre los sistemas de neurotransmisores inhibidores (ácido gamma aminobutírico GABA) y los excitadores (glutamato y aspartato); como consecuencia de defectos genéticos, modificaciones morfofuncionales o lesiones de diversa naturaleza en estructuras fundamentales para los mecanismos de epileptogénesis, como la corteza cerebral, el hipocampo y el cerebelo, entre otras. La etiología de la epilepsia es, pues, multifactorial y depende de factores genéticos (neuroquímicos, umbral epiléptico), biológicos (desarrollo morfofuncional del cerebro), y adquiridos (lesiones orgánicas).

La epilepsia afecta de 1% al 2% de la población mundial, y su prevalencia oscila desde 4 a 8 casos por 1.000 habitantes en países desarrollados, y hasta 40 casos por 1.000 en países en vías de desarrollo. Esta notable diferencia parece ser debida, entre otras razones, a las dificultades en la atención adecuada del embarazo, el parto y la etapa perinatal; además, la desnutrición, enfermedades infecciosas o parasitarias como las meningitis, la neurocisticercosis y los traumas craneoencefálicos. La epilepsia ocurre en todas las edades y en cualquier grupo racial y las diferencias entre sexos no son significativas.

Aunque una revisión detallada de las causas de la epilepsia en grupos por edad escapa al interés de esta obra, pueden señalarse sin embargo algunas causas para el grupo de los adolescentes: origen genético o idiopático, afecciones heredo degenerativas, agresión cerebral perinatal, meningoencefalitis, traumas craneoencefálicos y síndromes neurocutáneos. En los adultos jóvenes se citan como causas la neurocisticercosis, traumatismos craneanos, neoplasias, malformaciones vasculares, idiopáticas, tóxicos y drogas, secuelas perinatales, meningoencefalitis y afecciones heredo-degenerativas. Para el grupo de adultos mayores y ancianos destacan las



secuelas de la enfermedad vascular cerebral, los procesos degenerativos, tóxicos y las neoplasias. Para fines prácticos se hace inicialmente la descripción de las crisis epilépticas basada en la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) del año 1981, que se ha venido utilizando en la práctica clínica hasta años recientes. Posterior a esta descripción, se describirá la modificación a la última versión del año 2017; la misma se encuentra publicada en <https://www.ilae.org/>. Además, en la bibliografía de este capítulo, se menciona la versión en español de la guías actuales de la ILAE.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Clasificación de las crisis epilépticas (ILAE, 1981)

#### Crisis parciales (focales, locales):

1. Parciales simples.
2. Parciales complejas.
3. Parciales secundariamente generalizadas.

#### Crisis generalizadas (convulsivas o no):

1. Tonicoclónicas.
2. Atónicas o astáticas.
3. Ausencias: típicas y atípicas.
4. Mioclónicas.
5. Clónicas.
6. Tónicas.

#### No clasificables.

### Crisis parciales (focales o locales)

Son aquellas en las cuales la actividad epiléptica está restringida a zonas específicas de la corteza cerebral. El elemento definitorio de las mismas es la preservación de la consciencia (de forma total o parcial), pero no se presenta pérdida de esta. Las crisis parciales pueden ser simples cuando no se altera el estado de consciencia durante todo el episodio, y se les llama complejas cuando hay compromiso de la consciencia con pérdida del contacto con el entorno, pero se mantiene la relación con el mismo desde el punto de vista postural (los músculos antigravitatorios se mantienen activos), e inclusive el paciente puede mantenerse de pie o marchar, sin recordar nada del evento. En ocasiones, las crisis parciales simples progresan a complejas; y pueden además llevar a la pérdida primaria y absoluta de la consciencia, por lo que se denominan secundariamente generalizadas, que pueden cursar o no con movimientos clónicos generalizados (convulsiones). De tal manera que se clasifican en crisis parciales simples, complejas y secundariamente generalizadas.

**Crisis parciales simples.** Se caracterizan por preservación total de la consciencia, el paciente es “testigo” de su propia crisis. Su sintomatología clínica depende de la zona cortical afectada por la descarga paroxística anormal y su eventual propagación. Pueden identificarse por las manifestaciones neurológicas propias de áreas específicas del cerebro; lo que explica que puedan existir expresiones motoras, sensitivas, somatosensoriales, autonómicas y psíquicas.

1. **Manifestaciones motoras.** Entre estas están las crisis focales tipo *marcha jacksoniana* (paroxismos que se inician en el pulgar y se extienden por el brazo hasta la hemicara del mismo lado). Otras constituyen las crisis de vocalización o fonatorias, las de arresto o bloqueo del lenguaje, las versivas (rotación forzada) oculares o de la cabeza y/o el cuerpo hacia el lado contralateral de la descarga; además existen las crisis posturales y las motoras sin marcha.
2. **Manifestaciones somatosensoriales.** Cursan con parestesias, dolor o disestesias en el hemicuerpo contralateral al sitio de la descarga. Las *sensoriales especiales* incluyen alucinaciones olfativas (olores extraños), visuales (“relámpagos”, destellos, manchas), auditivas (zumbidos u otro sonido simple) y gustativas (sabor extraño sin estímulo).
3. **Manifestaciones autonómicas.** Se presenta sensación epigástrica, rubor, palidez, sudoración, borborigmos, dilatación pupilar, dolor torácico o abdominal e hipotensión arterial.
4. **Manifestaciones psíquicas.** Involucran funciones cerebrales superiores y generalmente comprometen también la consciencia, progresando a crisis parciales complejas. Entre ellas existen las disfásicas (con trastorno del lenguaje) y las dismnésicas (con trastorno transitorio de la memoria), cognitivas, afectivas, ilusiones y alucinaciones estructuradas.

**Crisis parciales complejas.** La consciencia se altera, aunque se preserva parte de ella. Las descargas comprometen por lo general zonas de proyección o de asociación de áreas corticales cerebrales; se expresan con sintomatología conductual, en la cual se altera la consciencia desde el inicio o de inmediato a un síntoma de crisis parcial simple. Pueden entonces presentarse manifestaciones motoras, somatosensoriales o sensoriales especiales, afectivas, viscerales o vegetativas, con o sin automatismos (actividad motora sin propósito claro), simples o muy elaboradas. En todos los casos hay perturbación del estado de consciencia y el paciente no puede recordar el episodio, por lo que se requiere la descripción por testigos del evento. Son ejemplos típicos las crisis de “lo ya visto” (*déjà vu*) o de “lo nunca visto” (*jamais vu*). Dichas crisis se han descrito que se originan en el lóbulo temporal y con menor frecuencia en áreas frontales.

**Crisis parciales secundariamente generalizadas.** Son crisis que se inician con manifestaciones clínicas focales simples o complejas y luego se generalizan, es decir, que comienzan sin pérdida o alteración de la consciencia y luego ocurre pérdida de esta, con o sin sacudidas motoras generalizadas.

### **Crisis generalizadas**

Son crisis caracterizadas por la pérdida primaria y absoluta de la consciencia. El paciente no recuerda el evento, y adicionalmente no interactúa con el entorno de ninguna forma, lo que provoca incapacidad para sostenerse de pie en contra de la gravedad (el paciente cae al suelo). Dependiendo de la duración de la crisis, la pérdida de la consciencia puede ser tan breve, que el paciente recupera súbitamente el tono postural (crisis mioclónicas, crisis de ausencia típica) sin haber caído; o esta se mantiene perdida, no solo durante la crisis, sino durante el periodo postictal de recuperación, que suele durar varios minutos hasta media hora, tiempo en el que el paciente permanece en el suelo, o en la superficie donde se haya desencadenado la crisis. Pueden ser tonicoclónicas, atónicas o astáticas, ausencias típicas o atípicas y mioclónicas.

**Crisis tonicoclónicas.** Son ocasionadas por descargas paroxísticas hipersincrónicas y generalizadas de la corteza cerebral, comprometen desde el inicio la consciencia, con pérdida de esta. Aparecen por lo general en la infancia o en la adolescencia, son de tendencia heredofamiliar, responden en su mayoría a los anticonvulsivantes y son de buen pronóstico. En algunos pacientes se describen manifestaciones prodrómicas horas o días antes de la crisis, tales como cambios del humor, irritabilidad, distracción, sensación de angustia o temor. Estas manifestaciones generan aislamiento o búsqueda de protección por parte del paciente, pero la mayoría de las veces este es sorprendido por el ataque; puede caer y sufrir traumatismos, quemaduras, inmersión o accidentes graves, según las circunstancias en las que se produzca el evento. A veces el paciente emite un grito al inicio del ataque “grito epiléptico”, cae al piso y sobrevienen posturas tónicas, clónicas o la primera seguida de la segunda (lo que caracteriza las crisis tonicoclónicas), según la variedad del caso; puede presentarse mordedura de la lengua, sialorrea (salivación y espuma por la boca), vómitos, hipersecreción bronquial, apnea transitoria con cianosis, relajación de esfínteres, elevación transitoria de las cifras tensionales, dilatación pupilar y, luego, permanece la alteración de la consciencia; que puede ser desde el estupor profundo y coma postcrítico, hasta la agitación psicomotriz transitoria. La duración del ataque es muy variable y va desde segundos hasta minutos. Cuando no cede el ataque pasados cinco minutos de haberse iniciado o cuando se repiten dos o más crisis, sin recuperación de la consciencia entre estas, se considera una condición muy grave llamada *status epilepticus* o estado de mal epiléptico, que amerita manejo intensivo integral para evitar daño cerebral irreversible. Se debe recordar que un estado epiléptico no siempre se presenta después de una crisis generalizada, sino que pueden ser parciales, síntomas focales y/o sensoriales. Esta emergencia, generalmente se desencadena por suspensión o cambios bruscos de los antiepilépticos, uso de drogas, alcohol, trastornos metabólicos, fiebre, infecciones, traumatismos y daños cerebrales (vasculares, tumores).

**Crisis atónicas o astáticas.** Son crisis generalizadas; en tal sentido, los mecanismos bioquímicos y moleculares son difusos, con distribución amplia en el cerebro, y las descargas son simétricas y bilaterales. Se caracterizan por pérdida brusca del estado de consciencia, con atonía muscular segmentaria (cabeza o miembros) o general, y caída súbita al suelo con serios traumatismos corporales.

**Ausencias típicas.** Estas crisis son generalizadas y se caracterizan por pérdida súbita del estado de consciencia, con interrupción de la actividad consciente y sin actividad muscular convulsiva ni pérdida del control postural. Pueden presentarse las siguientes variantes: afectación de la consciencia solamente, leve componente clónico, componente atónico, componente tónico, automatismos y componente autonómico. El paciente presenta mirada fija, con o sin chasquido o lamido de labios, parpadeo breve, cambios sutiles en la respiración, palidez, ausencia de respuesta al llamado, y luego del ataque no recuerdan lo sucedido, con reinicio de la actividad previa sin malestar alguno postcrítico. La duración del ataque es de segundos, pero puede repetirse muchas veces al día. Los ataques pueden provocarse mediante la hiperventilación en el consultorio del médico y adicionalmente durante la fase de hiperventilación pulmonar que se realiza durante el electroencefalograma. Se inician durante la niñez o en la adolescencia, con un pico en la edad escolar, rara vez en la edad adulta, son de naturaleza idiopática, responden bien a ciertos fármacos anticonvulsivantes y tienen buen pronóstico. Rara vez se superponen

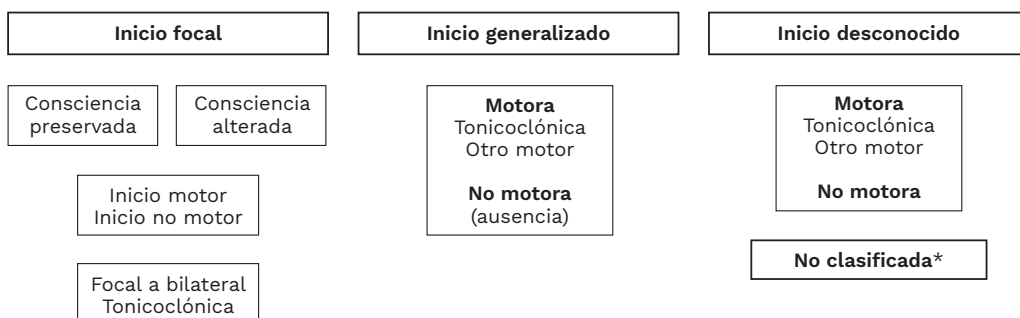
crisis tónico-clónicas ni son reemplazadas por ellas en el tiempo. El electroencefalograma revela un patrón característico de complejos punta onda de 3 Hz o cps generalizados con actividad de base normal.

**Ausencias atípicas.** Son crisis generalizadas similares clínicamente a las ausencias típicas, pero el inicio y el final de los episodios no es abrupto y tienen una duración más prolongada; los cambios del tono postural son más pronunciados. Se observan, por lo general en la infancia, encefalopatías de diversa etiología y coexisten con otros tipos de crisis; no tienen buena respuesta a los anticonvulsivantes tradicionales, pero se reporta, sin embargo, mejores resultados con los fármacos de reciente aparición. El electroencefalograma muestra paroxismos generalizados diferentes al señalado en las ausencias típicas, y la actividad de fondo es irregular.

**Crisis mioclónicas.** Se presentan como contracciones musculares bruscas, breves, aisladas o repetidas, que afectan segmentos corporales o todo el cuerpo, provocando incluso caídas estrepitosas, y pueden o no cursar con evidente pérdida de la consciencia. De acuerdo con su naturaleza idiopática o sintomática puede acompañarse con otros tipos de crisis. Responden impredeciblemente a la medicación anticonvulsivante, y son en algunos casos de muy difícil manejo. El electroencefalograma muestra anomalías generalizadas, espigas, polipuntas ondas y, en algunos casos, respuesta fotoparoxística.

**Clasificación de las crisis epilépticas (ILAE, 2017).** La última clasificación de las crisis epilépticas fue ratificada en el año 1989. En vista de que, desde su concepción, la clasificación de las epilepsias se ha considerado una herramienta crítica, siempre se ha caracterizado por su dinamismo y relevancia. Aunque su objetivo fundamental es el diagnóstico, también es primordial para la investigación en este campo, así como para el desarrollo de terapias antiepilépticas, universalizar criterios y facilitar la comunicación entre profesionales de la salud. En el año 2013, se generó un documento preliminar que se presentó para recibir comentarios públicos y, se recibió la retroalimentación de los profesionales alrededor del mundo, particularmente aquellos que se dedicaban a la atención médica y la investigación clínica. Es a partir de la recolección de toda esta data, que se generó el siguiente consenso clasificatorio (**FIG. 21**).

**FIG. 21.** Clasificación del tipo de crisis epiléptica ILAE 2017. Adaptado de *Epilepsia*, 58. 2017.



\* Se considera no clasificada debido a información inadecuada o a la imposibilidad de ubicar en las categorías del tipo de crisis.

La clasificación se presenta en tres niveles:

1. Diagnóstico del tipo de crisis.
2. Diagnóstico del tipo de epilepsia:
  - Epilepsia focal.
  - Epilepsia generalizada.
  - Epilepsia combinada: generalizada y focal.
  - Epilepsia desconocida.
3. Síndrome de epilepsia.

**Primer nivel.** Se refiere el diagnóstico del tipo de crisis, en donde se asume que el paciente presentó una crisis epiléptica y se describen sus características. En este nivel se habla o no de la preservación de la consciencia, la pérdida de esta de forma parcial o total, y las características motoras y sensitivas conductuales del episodio. En este momento se supone establecido un diagnóstico definitivo de una crisis epiléptica, y no busca diferenciar eventos epilépticos de los no epilépticos (anteriormente conocidos como pseudocrisis, o crisis psicógenas). En ocasiones, el primer nivel puede ser el máximo nivel al que se puede llegar, al no haber disponibilidad de electroencefalograma, registro de video o diagnóstico por imágenes, sin embargo, la ausencia de estos no debe impedir el diagnóstico de la crisis.

**Segundo nivel.** En este nivel se habla de la presencia o no de epilepsia como patología, y en caso afirmativo se clasifica como de inicio focal, generalizado, combinado, o de inicio desconocido. Este se fundamenta en el origen de la actividad anormal paroxística espontánea, característico de la epilepsia como entidad médica. Cabe destacar que una persona puede tener una crisis convulsiva desencadenada por algún factor etiológico reconocible (hipoxia/anoxia, trastorno metabólico, supresión farmacológica, abstinencia de sustancias, traumatismos e infección de sistema nervioso, entre otros) y no necesariamente ser una epilepsia. Se habla de epilepsia cuando, sin desencadenantes aparentes, la citoestructura desde el punto de vista histológico y fisiológico favorece descargas espontáneas que pueden ser de origen focal, generalizado, combinado o desconocido (cuando no hay evidencia del origen de la actividad paroxística). En este nivel se incluyen las crisis previamente descritas: crisis tónicas, tonicoclónicas, de ausencia, mioclónicas y atónicas, entre otras. El segundo nivel, también puede ser el final alcanzable, cuando el médico no puede establecer la presencia de un síndrome epiléptico.

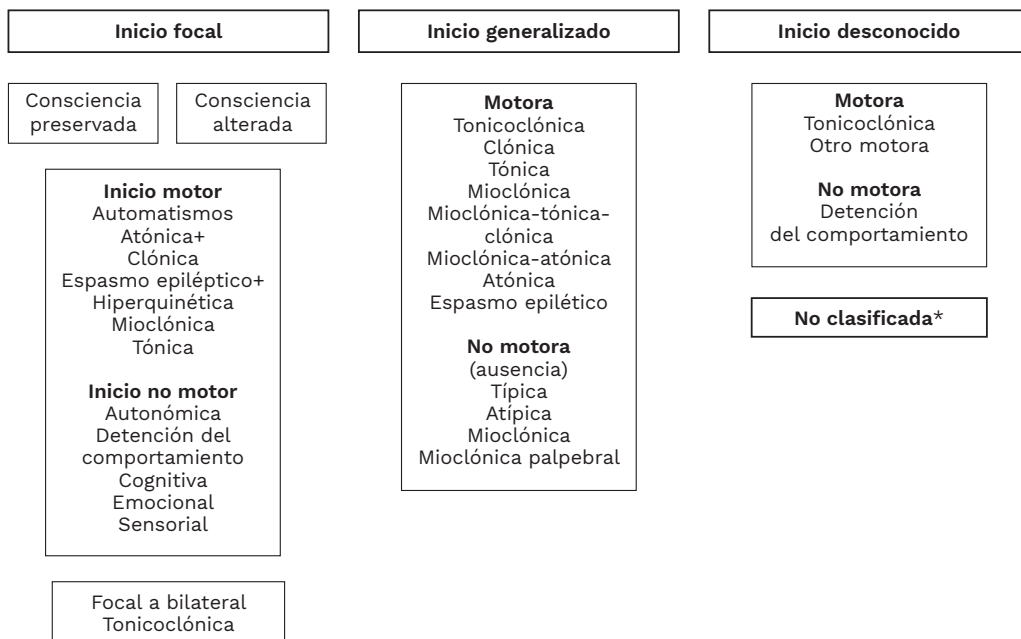
**Tercer nivel.** En esta etapa ya se ha diagnosticado el tipo de crisis; se sabe que el paciente presenta epilepsia, y se intenta incorporarlo a un “complejo sindromático epiléptico”, inclusive se ven múltiples ejemplos como: epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia hipermotora relacionada con el sueño, síndrome de Panayiotopoulos y síndrome de West, entre otros. Este nivel incorpora un conjunto especial de características: tipo de crisis, electroencefalograma y características de imágenes. Presenta regularmente patrones típicos de la edad, el inicio, periodo de remisión, desencadenantes característicos, variación circadiana, pronóstico, comorbilidades, disfunción intelectual o psiquiátrica y hallazgos paraclínicos específicos.

La versión extendida de la clasificación de los tipos de crisis (ILAE 2017) se considera que debe guiar el diagnóstico del tipo de crisis. Para las **crisis focales**, especificar el nivel de alteración de la consciencia es opcional. Conservar el nivel de consciencia quiere decir que

la persona tiene conocimiento de sí mismo y de su entorno durante la crisis; corresponde al término previo de crisis parcial simple. Una crisis focal con alteración del nivel de consciencia se refiere a la perturbación de la consciencia durante cualquier parte de la crisis; corresponde al término previo de crisis parcial compleja. Las crisis focales con o sin alteración del nivel de consciencia, opcionalmente pueden caracterizarse por uno de los síntomas de inicio motor o no motor, que refleja el primer signo o síntoma prominente de la crisis; estas crisis deben ser clasificadas por la manifestación más temprana y prominente, excepto cuando las crisis son por detención del comportamiento en la cual el cese de la actividad es la manifestación dominante durante la crisis.

Al denominar una crisis focal, se puede omitir mencionar la alteración del nivel de consciencia, cuando este aspecto no es aplicable o no conocido, y en ese caso, se clasificaría la crisis directamente como de inicio motor o no motor. Las **crisis atónicas y los espasmos epilépticos** usualmente no tienen un nivel de consciencia especificado. Las **crisis cognitivas** implican la alteración del lenguaje y otras funciones cognitivas con manifestaciones positivas como *déjà vu*, alucinaciones, ilusiones o distorsiones de la percepción. Las crisis emocionales involucran ansiedad, miedo, alegría, y otras sensaciones, o apariencia del afecto sin emociones subjetivas. Una ausencia es atípica porque el inicio y culminación son lentos o hay cambios significativos del tono, lo cual es respaldado por el registro de la descarga atípica punta-onda lenta en el EEG. Una crisis puede estar en la categoría de no clasificada debido a inadecuada información o imposibilidad de ubicarla en otras categorías de tipo de crisis (FIG. 22).

**FIG. 22.** Clasificación del tipo de crisis epiléptica (versión extendida) ILAE 2017.  
Adaptado de: Epilepsia, 58, 2017.



\* Se considera no clasificada debido a información inadecuada o a la imposibilidad de ubicar en las categorías del tipo de crisis.  
+ El grado de alteración del nivel de consciencia usualmente no está especificado.

Para la comprensión práctica de esta clasificación, se toman dos ejemplos que combinan el tema discutido de la clasificación del 1981 y el sistema de niveles de la Clasificación del 2017.

Un paciente masculino de 74 años, diabético tipo 2, tratado con sulfonilureas, sin antecedentes de crisis epilépticas previas, es traído a la emergencia a las 4 am; sus familiares son despertados por un grito intenso, y cuando acuden a su auxilio, lo encuentran en postura tónica, con cierre bucal, sialorrea, y luego presenta movimientos clónicos de las 4 extremidades por 2 minutos; al cesar sus movimientos queda con respiración estertorosa y sin respuesta a estímulos. La glucemia revela valores de 35 mg/dL, por lo que se administra solución glucosada al 10% IV y el paciente recupera su estado de consciencia *ad integrum*. En este caso se puede confirmar que el primer nivel permite decir que el paciente presentó convulsiones tonicoclónicas con pérdida de la consciencia; inicialmente es difícil definirlo, porque el paciente probablemente estaba dormido, y no existe el recuerdo de síntomas que muestren un inicio focal y se hizo luego bilateral, o si fue de inicio generalizado. Por tal motivo se clasifica como “crisis epiléptica de inicio desconocido, tipo motor tonicoclónico”; es el nivel mayor al que se puede llegar, ya que, al ser una crisis desencadenada por hipoglucemia, no se puede inferir epilepsia ni un síndrome epiléptico. Aunque no se tiene un electroencefalograma al momento del ingreso y la imagen no demuestra alteraciones, se puede hacer el diagnóstico de crisis convulsiva por hipoglucemia.

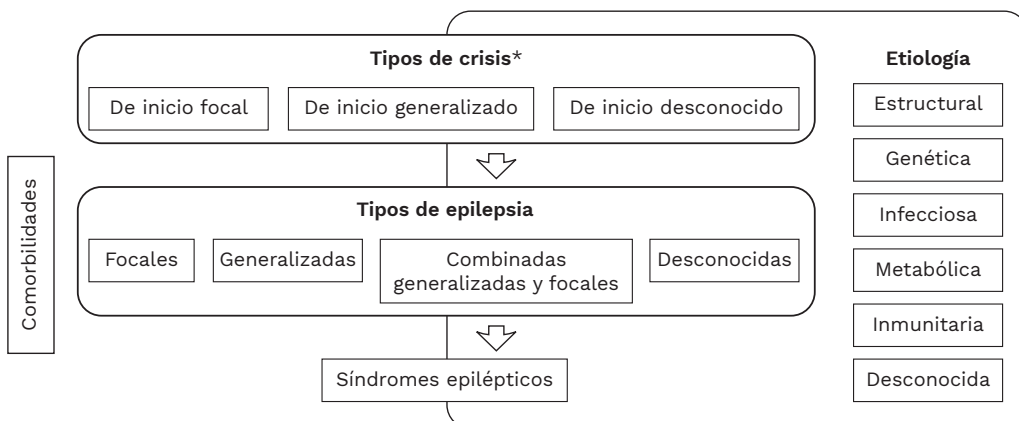
Adolescente de 12 años, quien, en horas de la mañana, mientras desayunaba, presenta sobresaltos súbitos de miembros superiores y tronco, lo que provoca que los cubiertos salten de sus manos, voltee el plato de comida y suelte el vaso de su mano. Son episodios muy breves, con cierta debilidad del cuerpo que dura unos segundos y sin generar caída de la paciente. Al clasificar la crisis, existen sacudidas mioclónicas de miembros superiores, con pérdida muy breve del tono postural. Las crisis son de inicio generalizado y mioclonías de miembros superiores. El electroencefalograma revela complejos generalizados *punta-onda* de 3 a 4 por segundo y RM cerebral normal. La presencia de crisis espontáneas repetidas con un EEG característico, permite en el segundo nivel establecer que la paciente tiene una epilepsia generalizada de tipo mioclónica. Con el análisis sindromático, se observa que la edad de la paciente, las características de las crisis, el predominio matutino horario/circadiano, y los hallazgos EEG nos permite orientar al síndrome epiléptico conocido como epilepsia mioclónica juvenil o síndrome de Janz.

La nueva clasificación incorpora la etiología a lo largo de todas las etapas y hace énfasis en la misma por sus implicaciones en el tratamiento. La etiología se subdivide en 6 grupos: estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmunitaria o desconocida. El requerimiento de que sea incorporada a todos los niveles es que la misma puede encontrarse tanto en la caracterización de la clínica (como el ejemplo de la crisis por hipoglucemia) como en la definición de epilepsia y la caracterización del síndrome (FIG. 23).

**Diagnóstico diferencial de las epilepsias.** El síntoma epiléptico es paroxístico, breve, repetitivo y con un espectro clínico, muy similar entre una y otra crisis a través del tiempo en la misma persona. Pueden existir algunas variaciones según haya propagación de las descargas epilépticas, combinación de tipos de crisis o avance de alguna enfermedad subyacente. El diagnóstico etiopatogénico de las crisis epilépticas en cada individuo debe ser orientado por el análisis del perfil temporal de los síntomas y signos, evidencias de lesiones, presencia de factores



FIG. 23. Caracterización de la epilepsia. Adaptado de: Epilepsia, 58(4): 512-521, 2017.



\*Inicio de la crisis.

de riesgo y otras nociones epidemiológicas en la historia para determinadas enfermedades. El médico debe asegurarse si el síntoma es de naturaleza epiléptica, si es confiable el testimonio del paciente o el testigo y si se trata de una crisis verdadera. Por otra parte, si las crisis se hacen refractarias debe mantenerse siempre la sospecha de otro diagnóstico, y/o pensar en una posible coexistencia de otra condición clínica. Un elevado número de condiciones clínicas puede parecerse a las crisis epilépticas según la edad del paciente y el tipo de crisis a considerar. Algunos trastornos paroxísticos no epilépticos que se deben considerar son:

- **Síncope.** Puede tener un origen en el *reflejo vagal* (vasovagal, compresión de seno carotídeo, visceral e hiperventilación), *respiratorio* (maniobra de Valsalva, tos y apnea), *ortostático* (hipovolémico, hemodinámico, neurógeno y medicamentoso) e *isquemia cerebral transitoria*.
- **Migraña:** con aura o clásica, basilar o con síntomas neurológicos.
- **Trastornos del movimiento:** tics, espasmo hemifacial, distonías, coreas y mioclonías.
- **Desórdenes del sueño:** *Parasomnias* como sonambulismo, trastorno del comportamiento relacionado al sueño REM, así como enuresis, o los síntomas de parálisis del sueño y catalepsia relacionada a la narcolepsia y enuresis.
- **Trastornos autonómicos:** arritmias cardíacas, problemas gastrointestinales y hepáticos.
- **Trastornos metabólicos:** hipoglucemia, disfunción tiroidea (hiper o hipotiroidismo).
- **Afecciones psiquiátricas:** pánico, somatización, disociación, descontrol episódico y simulación.
- **Trastornos laberínticos:** vértigo paroxístico benigno, vértigo posicional y enfermedad de Ménière.

Los aspectos diferenciales para tener en cuenta son el momento de aparición (día o noche), los factores precipitantes (estrés, fatiga, estímulos o posturas), las circunstancias (privación de sueño, fiebre o ayuno), si existe historia de crisis parcial, el tiempo, la duración del episodio, el estado de consciencia, la relación con el sueño y sus etapas, el estado postcrítico y la presencia o no de amnesia postcrítica. Otros aspectos son la historia familiar de epilepsia y el electroen-

cefalograma. En casos muy difíciles podría considerarse la respuesta farmacológica y otras pruebas especiales.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la epilepsia se basa fundamentalmente en la elaboración de una excelente historia clínica. Es importante enfatizar en la historia familiar de crisis epilépticas, enfermedades neurológicas heredofamiliares y período prenatal y perinatal, incluyendo nacimiento, desarrollo psicomotor, aprendizaje, enfermedades de la niñez, traumatismos craneoencefálicos, exposición a tóxicos y drogas, crianza de cerdos (cárnicos mal cocinados), parasitosis intestinal, enfermedad vascular cerebral, neoplasias y afecciones degenerativas. Aunque más de la mitad de los pacientes con epilepsia, no suelen tener hallazgos al examen físico, debe realizarse un buen examen físico general y neurológico que ayude a descartar condiciones sistémicas subyacentes o una lesión focal del sistema nervioso central, así como la posibilidad de diversos síndromes neurocutáneos. Los procedimientos paraclínicos empleados en el estudio de la epilepsia son:

1. **Electroencefalograma.** Es un método no invasivo que registra la actividad eléctrica cerebral durante la actividad ictal o fuera de ella (actividad interictal). Detecta alteraciones funcionales cerebrales focales o difusas, actividad paroxística focal o bilateral, ayuda a clasificar determinada crisis epiléptica y es útil en el seguimiento de los casos, el diagnóstico etiológico y la caracterización de síndromes epilépticos con alteraciones electroclínicas. La electroencefalografía ha tenido avances importantes en las últimas décadas y ha ampliado su capacidad diagnóstica según el método. Actualmente existen diversas modalidades de registro, tales como:
  - Electroencefalograma digital convencional. Es el registro de la actividad eléctrica cerebral, pero en dispositivos que convierten la señal eléctrica amplificada en ondas digitales que se pueden observar en un computador. Es el estudio estándar que se caracteriza por medidas básicas de registro pasivo y activo de unos 30 minutos de duración
  - Electroencefalograma con trazado largo o prolongado. Este registro tiene características similares, pero se hace por un periodo de 60 a 120 minutos para aumentar la posibilidad de encontrar actividad paroxística interictal
  - Videoelectroencefalografía (VideoEEG o VEEG de 24 a 72 horas). La tecnología actual ha permitido que se asocie de forma sincronizada un registro de video en conjunto con la actividad eléctrica cerebral, y de esta manera monitorear la misma por periodos que van de 12 a 72 horas. Es primordial en el hallazgo del foco patológico específico, frecuentemente usado para la cirugía de la epilepsia, y como diferenciador entre las crisis epilépticas y las crisis no epilépticas (antes conocidas como crisis psicógenas)
  - Videoelectroencefalografía-polisomnografía (VideoEEG/PSG). Esta combina los avances de registro de la videoelectroencefalografía con la polisomnografía. Es particularmente útil en el diagnóstico de epilepsias relacionadas con el sueño, o para el hallazgo de comorbilidades existentes con el sueño (trastornos respiratorios o del movimiento durante el sueño).

2. **Tomografía cerebral (TC).** Tiene buena sensibilidad para diversos tipos de lesiones como tumores, cisticercosis, malformaciones vasculares, calcificaciones y hemorragias. Ha sido sustituida casi en su totalidad por la RM, en vista de que a pesar de su bajo costo y capacidad de registro práctica (en cuestión de minutos), es muy poco lo que puede agregar en comparación con la RM.
3. **Resonancia magnética cerebral (RM).** Es de mayor sensibilidad y precisión topográfica anatómica que la TC, sobre todo en malformaciones vasculares, lesiones en la fosa posterior y estructuras subcorticales. Es excelente para el estudio de disgenesias corticales cerebrales y defectos de migración de la sustancia gris durante el desarrollo. Actualmente, los avances en la misma han permitido a los radiólogos elaborar protocolos especiales para el diagnóstico de lesiones focales epileptógenas, con cortes milimétricos de las regiones temporales, parietales y frontales; particularmente útil para la cirugía de la epilepsia.
4. **Tomografía por emisión de positrones (PET scan).** Se utiliza para identificar el área de la corteza cerebral que esté generando las crisis. Se realiza con una sustancia endovenosa cargada radiactivamente, denominada trazador. Este envía pequeñas partículas positivas (positrones) que interactúan con las cargas negativas (electrones) del tejido, lo que permite al PET *scanner* detectar esta interacción y generar una imagen, que muestra el uso de oxígeno cerebral. Su utilidad radica en el diagnóstico etiológico de la crisis, y es de suma utilidad en la cirugía de la epilepsia.
5. **Arteriografía cerebral convencional.** Es útil si se aprecian malformaciones vasculares o aneurismas en los anteriores estudios, con fines de precisar detalles, confirmar la lesión y su tratamiento. Es importante señalar las posibilidades de solución por angiografía intervencionista, neurocirugía o radioterapia, según el caso).
6. **Líquido cefalorraquídeo.** Está indicado ante la sospecha de procesos inflamatorios e infecciosos, agudos o crónicos, parasitarios (neurocisticercosis), infiltraciones neoplásicas o procesos degenerativos. El estudio puede incluir pruebas de citoquímica, tinción de Gram, cultivos para bacterias y hongos, análisis inmunológico para despistaje de virus y anticuerpos antitumorales. La solicitud de cualquier estudio debe ser orientada por la historia clínica, y los resultados, ser interpretados a la luz de un conocimiento profundo de la enfermedad sospechada y del contexto clínico del paciente.
7. **Nuevas herramientas diagnósticas.** Recientemente, la gran distribución de equipos de registro de videos por razones de seguridad, así como la capacidad de grabación de distintos equipos electrónicos (teléfonos celulares y computadoras) han ampliado la posibilidad de capturar una crisis epiléptica, facilitando de esta manera la caracterización del tipo de crisis. La revisión de las grabaciones de seguridad, y el entrenamiento de padres y testigos, para el uso de sus teléfonos celulares en el momento de la crisis ha sido particularmente útil en las naciones con escasos recursos socioeconómicos o donde quizás no se cuentan con todos los métodos de diagnósticos paraclínicos. Este tipo de metodología ha sido comprobada con diversos estudios, validando su utilidad práctica, particularmente en epilepsias relacionadas al sueño, donde con frecuencia la crisis solo se manifiesta en horas de la madrugada con el paciente en la casa.

Adicionalmente, los avances en genética han hecho más accesible la pesquisa de afecciones cromosómicas que demuestren síndromes epilépticos característicos y patrones heredofamiliares. Se considera que una epilepsia es genética cuando existe el hallazgo de una anomalía, o la existencia de una historia familiar positiva. Actualmente se conocen las encefalopatías epilépticas del desarrollo (DEEs siglas en inglés) que son un grupo de epilepsias de inicio temprano, graves, caracterizadas por crisis refractarias, retardo y regresión del crecimiento, asociadas con actividad epiléptica continua y de muy mal pronóstico; estas son genéticamente heterogéneas y ya se conocen los mapas de muchas de ellas. Actualmente, el análisis genético, es un importante componente en el diagnóstico y tratamiento de distintas formas de epilepsia. El campo de la epilepsia autoinmune también ha crecido en las últimas décadas, con el hallazgo de diversos autoanticuerpos y el conocimiento de estos mecanismos. Los anticuerpos específicos para epilepsia son: la proteína 1 rica en glicina (LG11) relacionada con epilepsia focal autosómica y síntomas auditivos, el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA-R) y los anticuerpos IgG para la descarboxilasa del ácido glutámico 65 (GAD65) son ejemplos de anticuerpos que se pueden buscar en el protocolo diagnóstico de la epilepsia; factores que aumentan considerablemente la aparición de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas para mejorar la atención y calidad de vida de estos pacientes.

## TRATAMIENTO

Por razones fisiopatológicas, psicológicas y sociales es muy importante el control temprano de las crisis epilépticas. La epilepsia no tratada, conduce a daño neuronal y deterioro cognitivo continuo, reducción del rendimiento individual y laboral, pérdida de la autoestima, aislamiento social y alteración en las relaciones del entorno social y familiar. El primer paso en la estrategia terapéutica del paciente con epilepsia depende de un diagnóstico preciso. En un paciente con una primera crisis deben descartarse causas orgánicas subyacentes. Si no se consigue alguna explicación se recomienda iniciar tratamiento, preferiblemente si ocurre una segunda crisis. El inicio del tratamiento farmacológico, debe ser acompañado de la educación acerca de ciertos cambios en el estilo de vida, hábitos y posibles restricciones que mejoren la acción de los medicamentos y la gracia de mantenerse libre de crisis. Se debe tener un adecuado y regular ritmo del sueño, evitar o minimizar la ingesta de alcohol, adherirse al tratamiento y reducir el estrés. Debe recibir instrucciones sobre los primeros auxilios en caso de crisis, llevar consigo una identificación de la enfermedad (brazalete) y conocer algunos de los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos. Si las crisis aún no están debidamente controladas debe prohibirse la conducción de vehículos por un tiempo prudencial (no menor de tres meses), así como también evitar ocupaciones o actividades que impliquen riesgo por caídas o lesiones graves personales o a terceros (aviadores, electricistas, maquinistas, conductores de carga pesada). Además, algunos casos requieren psicoterapia de apoyo, terapia ocupacional y eventual reorientación vocacional.

En el **embarazo** es conveniente insistir en la monoterapia, e idealmente su planificación, para poder llevar a cabo el cambio oportuno del antiepiléptico. En principio, todos los fármacos antiepilépticos (FAEs) tienen un riesgo aumentado de teratogenicidad; los que han mostrado menor riesgo son la carbamazepina y lamotrigina. El ácido valproico por encima de 1.000 mg/día tiene mayor riesgo de malformaciones del tubo neural. En general se considera que debe

continuarse el mismo antiepiléptico usado antes del embarazo, pero con la menor dosis posible para controlar la enfermedad. Muchos antiepilépticos tienen interacción con el metabolismo del ácido fólico y la vitamina K que pueden conducir a un defecto del tubo neural y sangrado neonatal; por esta razón se indica el ácido fólico 5 mg VO diarios preferiblemente 3 meses antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo. La vitamina K se usa 4 semanas antes del parto y en el neonato.

El objeto primordial del tratamiento farmacológico es prevenir las crisis con la dosis mínima eficaz y sin efectos adversos. Para reducir los efectos secundarios y la toxicidad sobre el sistema nervioso es preferible, en general, la monoterapia, salvo en casos de difícil control o con crisis mixtas no manejables con monoterapia. La duración del tratamiento varía según el paciente, el tipo de crisis y sus causas, pero en general no debe ser menor de dos años, aunque podría ser de por vida en muchos casos. En casos de falta de respuesta a la medicación o politerapia deben determinarse los niveles séricos de los medicamentos. La persistencia de crisis obliga a reconsiderar el diagnóstico y revisar el tratamiento o los factores precipitantes de las crisis. El inicio, aumento, reducción o supresión de cualquier antiepiléptico, deberá ser gradual.

A pesar de la disponibilidad de más de 25 medicamentos para epilepsia en el mundo, los fármacos actuales pueden ser efectivos hasta en el 80% de ellos y estar libre de crisis. Los factores no relacionados al medicamento son importantes, como la mala adherencia al tratamiento y el estatus socioeconómico bajo, que dificulta la adquisición de las mejores opciones terapéuticas. A pesar de la amplia gama de fármacos, solo unos pocos se consideran de primera línea; la escogencia del medicamento está influida por circunstancias individuales como edad, sexo, potencialidad gestante, comorbilidades, tolerabilidad, y el tipo de crisis que se presenta. En los adultos mayores, la asociación de otros fármacos puede limitar el uso de algunos anticonvulsivantes para evitar la interacción farmacológica.

Los medicamentos antiepilépticos tienen diversas clasificaciones; se consideran de **primera generación** los tradicionales que han estado disponibles desde el inicio del tratamiento farmacológico de las epilepsias, a partir de la década del sesenta hasta el año 1990: fenobarbital, carbamazepina, diazepam y el ácido valproico, entre otros. A partir de esa fecha, aparecen los fármacos de segunda generación, como la gabapentina y lamotrigina y, después del año 2000, los de tercera generación. Sin embargo, la clasificación de los anticonvulsivantes según mecanismo de acción es la más práctica y útil.

**Grupo 1.** Tienen una acción principal sobre los canales iónicos voltaje dependientes (canales de sodio, calcio y potasio). Estos bloquean el canal de sodio; de esta manera reducen las descargas neuronales repetitivas y rápidas al estabilizar la membrana neuronal, lo que disminuyen la actividad epiléptica y la progresión de las crisis.

**Grupo 2.** Poseen una acción principal sobre el sistema GABA. El aumento de la concentración GABA o la modulación de los receptores GABA reduce la excitabilidad neuronal.

**Grupo 3.** Tienen acción sobre los receptores ionotrópicos de glutamato, que incluyen los receptores AMPA, kainato, NMDA y glicina. Se pueden unir a diferentes receptores y reducir su actividad.

**Grupo 4.** Actúan principalmente sobre la modulación del mecanismo que facilita la liberación sináptica de neurotransmisores. Se fijan a la proteína de la vesícula sináptica 2A, localizada en las vesículas presinápticas, lo que facilita la liberación de neurotransmisores inhibitorios. Otros se unen a la proteína  $\alpha 2\delta$  y pueden disminuir la despolarización por calcio, lo que reduce la liberación de neurotransmisores excitatorios.

Muchos factores no relacionados con la eficacia directa del fármaco influyen en su elección ante un paciente con epilepsia, entre otros están: edad, género, peso, factores cosméticos, comorbilidades, costo, otros fármacos, embarazo y preferencias individuales del médico y/o el paciente. La elección del plan terapéutico farmacológico debe sustentarse en un adecuado diagnóstico clínico integral y análisis de costos y beneficios para el paciente y su grupo familiar. La educación y comunicación continua con el paciente y sus cuidadores son parte fundamental en el éxito de la estrategia terapéutica del paciente con epilepsia. A continuación, se hace una breve descripción de los antiepilépticos tradicionales de uso, los más recientes y sus principales indicaciones.

**Fenobarbital.** Es indicado principalmente en crisis parciales simples y tonicoclónicas generalizadas. Cada vez se utiliza menos por sus efectos adversos y la disponibilidad de otros antiepilépticos con mejor perfil de seguridad. Produce sedación, bradipsiquia, cambios de conducta, dermatitis y, raramente inhibición de la médula ósea. Los niveles séricos se incrementan con el ácido valproico, la difenilhidantoína, el cloranfenicol, y disminuyen con el ácido fólico y los cumarínicos. La dosis es de 2 a 5 mg/kg al día, dividida en dos tomas diarias (entre 60 y 200 mg/día). Rango terapéutico: 10 a 40  $\mu$ /mL.

**Difenilhidantoína.** Posee las mismas indicaciones del fenobarbital. Ocasiona cambios de conducta, bradipsiquia, hiperplasia gingival, linfadenopatías, ataxia, nistagmo y efectos teratogénicos. Los niveles séricos aumentan con la isoniacida y el cloranfenicol, y disminuyen con el fenobarbital, la carbamazepina y el clonazepam. La dosis es de 4 a 7 mg/kg/día, dividida en dos a tres tomas diarias (300 a 400 mg/día). Rango terapéutico: 10 a 20  $\mu$ /mL.

**Carbamazepina.** Se considera el medicamento de elección en las crisis parciales y en las convulsivas generalizadas, pero especialmente en las crisis parciales complejas. Los efectos adversos son sedación, ataxia, molestias gastrointestinales, dermatitis, inhibición de la médula ósea (aplasia medular) y hepatotoxicidad. Los niveles séricos disminuyen con el fenobarbital y la difenilhidantoína. La dosis es de 10 a 30 mg/kg al día (600 a 1.200 mg/día). Rango terapéutico: 4 a 12  $\mu$ /mL.

**Ácido valproico.** Se considera el medicamento de elección en las epilepsias generalizadas. Sus indicaciones son las crisis de ausencias típicas o atípicas, mioclonías, crisis parciales complejas y en las generalizadas tonicoclónicas. Produce molestias gastrointestinales, somnolencia, hepatotoxicidad, inhibición de la médula ósea, sobrepeso y caída de cabello. Incrementa los niveles séricos del fenobarbital y la difenilhidantoína. La dosis es de 15 a 60 mg/kg/día (1.000 a 3.000 mg/día). Rango terapéutico: 50 a 100  $\mu$ /mL.

**Etosuximida.** Indicado en las ausencias típicas. Sus efectos adversos son somnolencia, molestias gastrointestinales, dermatitis e inhibición de la médula ósea. La dosis es de 20 a 40 mg/kg/día en tres tomas (750 a 2.000 mg/día). Rango terapéutico: 60-100  $\mu$ /mL.

**Primidona.** Se biotransforma en fenobarbital. Indicado en las crisis parciales simples y en las generalizadas tonicoclónicas; algunos la indican en las parciales complejas. Efectos adversos: sedación, cambios de conducta, trastornos gastrointestinales, hipersensibilidad. Dosis: 10 a 25 mg/kg/día hasta 1.500 mg/día dividida en dos o tres tomas. Debe iniciarse con dosis bajas e incrementarse progresivamente. Rango terapéutico: 5 a 15 µg/mL.

**Clonazepam.** Indicado en las ausencias típicas y atípicas, en las mioclonías, como terapia coadyuvante en las crisis parciales complejas y otros tipos de crisis generalizadas. Efectos secundarios: reacciones alérgicas, sedación, cambios de conducta, dermatitis, sialorrea, inhibición de la médula ósea. La dosis es de 0,01 a 0,2 mg/kg/día (0,5 a 20 mg/día) repartidos en una a tres dosis. Rango terapéutico: 0,01 a 0,07 µg/mL.

**Oxcarbazepina.** Derivada de la carbamazepina, biodisponibilidad oral cercana al 100% y máxima concentración en unas 4 horas, se une en un 40% a las proteínas plasmáticas. Metabolismo primariamente hepático y eliminación renal. Indicada en las crisis parciales y tonicoclónicas generalizadas. Efectos secundarios: reacciones alérgicas, sedación, fatiga, vértigo, cefalea, molestias gastrointestinales, hiponatremia y ataxia. No interactúa con la warfarina ni con otros antiepilépticos. Puede reducir, al igual que otros anticonvulsivantes, la eficacia de los anovulatorios. Dosis: en niños es de 10 mg/kg/día, y en adolescentes y adultos se inicia desde 150 mg diarios con incremento progresivo hasta 1.200 mg día, divididos en dos o tres tomas. Rango terapéutico: 3 a 35 µg/mL.

**Gabapentina.** Es un análogo del ácido gammaaminobutírico (GABA). Se indica en crisis parciales simples o complejas, con o sin generalización secundaria refractaria, y se puede usar como monoterapia inicial. Su actividad parece estar en relación con el incremento en la liberación de GABA. La absorción oral es buena y no se afecta con los alimentos, no se une a las proteínas plasmáticas y su concentración sérica máxima se alcanza a las 3 horas. No se metaboliza en el hígado y no induce ni inhibe el metabolismo de otros fármacos. Se elimina por vía renal sin modificaciones. Los efectos adversos son sedación, vértigo, ataxia, fatiga, sobrepeso; raramente el síndrome de StevensJohnson, anemia aplásica y hepatitis fulminante. Es muy útil en el dolor neuropático y aún no se recomienda su uso durante el embarazo. La dosis eficaz oscila entre 1.200 a 1.800 mg VO diarios repartidos en tres tomas. Debe iniciarse con bajas dosis e incrementos progresivos. Rango terapéutico: 40 a 100 µg/mL.

**Lamotrigina.** Estabiliza la membrana neuronal al actuar sobre los canales de sodio voltaje sensitivo e inhibe la liberación de aminoácidos neurotransmisores excitatorios como el glutamato y aspartato. Ha resultado eficaz en crisis parciales refractarias, crisis generalizadas tonicoclónicas, ausencias típicas o atípicas, crisis atónicas y mioclónicas. Se ha usado como monoterapia o combinado con otros anticonvulsivantes. La absorción oral es casi total, la unión a las proteínas plasmáticas en un 50%, es metabolizada en el hígado, y tiene excreción renal. Sus niveles plasmáticos son reducidos por el fenobarbital, la difenilhidantoína, la carbamazepina y la prednisona. El ácido valproico eleva los niveles de lamotrigina, y esta, a su vez, disminuye los del ácido valproico. Eleva los niveles de epóxido de carbamazepina (su metabolito tóxico) y la asociación con esta última implica riesgo de toxicidad. Efectos adversos: sedación, insomnio, mareo, cefalea, ataxia, visión borrosa, diplopía, náuseas, astenia, erupción cutánea (causa más



común de abandono), StevensJohnson y CID. Dosis: con incrementos escalonados desde 25 mg/día hasta 200 a 400 mg/día. Rango terapéutico: 2,5 a 15 µg/mL.

**Topiramato.** Potencialmente útil en cualquier tipo de crisis epiléptica, ha sido indicado como terapia coadyuvante en crisis parciales y secundariamente generalizadas refractarias. Tiene un mecanismo de acción múltiple como inhibidor de los canales de sodio, modula receptores del GABA y receptores subtipo AMPA del glutamato. Buena absorción oral, los alimentos no la alteran, baja unión a las proteínas plasmáticas, bajo metabolismo hepático y tiene excreción renal. Efectos adversos: bradipsiquia, problemas en atención, disartria, sedación, fatiga, vértigo, parestesias, litiasis renal, fiebre, palpitaciones, artralgias y diarrea. Es teratogénico en animales y reduce los niveles de difenilhidantoína. La carbamazepina, el ácido valproico y la difenilhidantoína reducen los niveles de topiramato. Disminuye la eficacia de los anovulatorios. La dosis se debe iniciar con 50 mg e ir incrementando progresivamente hasta 400 mg VO diarios en dos tomas. Rango terapéutico: 5 a 20 µg/mL.

**Vigabatrina.** Inactiva irreversiblemente la *gabatransaminasa*, lo que lleva a un aumento del GABA intracerebral. Se indica en las crisis parciales complejas y en los espasmos infantiles. Los efectos adversos son somnolencia, estupor, ataxia, hiperquinesia, insomnio, aumento de peso y edema facial. La dosis inicial es de 1 g VO día; posteriormente se aumenta 0,5 g diarios semanalmente, hasta la dosis máxima de 3 g diarios. Rango terapéutico: 0,8 a 36 µg/mL.

**Levetiracetam.** Es un derivado del piracetam. Su mecanismo de acción está dado por la unión específica a la proteína sináptica SV2A. Está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales y en epilepsias generalizadas; recientemente se aprobó como monoterapia para este tipo de crisis. Se excreta sin cambios por la orina, por lo que debe ajustarse la dosis en pacientes renales. No requiere titulación y puede iniciarse de una vez la dosis requerida. Sus principales efectos adversos son irritabilidad, somnolencia, astenia, adinamia, mareo y cefalea. El levetiracetam no altera la farmacocinética de otros medicamentos como los anticonceptivos orales, digoxina o warfarina, por eso se considera de elección en pacientes polimedicados; usualmente se inicia con dosis de 1.000 mg VO diarios con ascensos progresivos, según el control de crisis, hasta 3.000 a 4.500 mg/diarios. Rango terapéutico: 12 a 46 µg/mL.

**Lacosamida.** Está indicada en el tratamiento de crisis parciales. El mecanismo exacto por el cual la lacosamida ejerce su efecto anticonvulsivante no es bien conocido. *In vitro* aumenta la inactivación de los canales de sodio dependientes del voltaje con la subsecuente estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables y la inhibición de la descarga neuronal repetitiva. Su unión a proteínas es muy baja (15%), vida media es de 13 horas y el 95% de la excreción es renal. Dentro de sus efectos adversos se encuentran mareo, ataxia, fatiga, astenia, confusión, irritabilidad y parestesias. Usualmente se inicia con 50 mg VO diarios, de acuerdo con la respuesta y la tolerancia, se incrementa semanalmente a 100 mg/día. La dosis de mantenimiento está de 200 a 400 mg/día.

Constantemente se están desarrollando nuevos antiepilépticos o bien análogos moleculares de los ya existentes. Su principal función no es solo controlar la crisis, sino que además se está siempre en la constante búsqueda de una expresión al mínimo de los efectos secundarios. Entre los nuevos antiepilépticos se pueden mencionar: pregabalina, eslicarbazepina, fosfenitoina,

rufinamida, brivaracetam, stiripentol, perampanel, alopregnenolona, cannabidiol, ganaloxxona, everolimus, retigabina, safinamida, entre otros.

**Cirugía de la epilepsia.** Los pacientes con epilepsias focales, pueden ser elegibles para cirugía, si la crisis se origina en una parte del cerebro que pueda ser detectada y resecada con seguridad. Si el paciente no ha podido ser controlado después de varios ensayos con dos o más anticonvulsivantes, la cirugía puede ofrecer un mayor chance de estar libre de crisis que la continuación de la terapia farmacológica, predominantemente en las epilepsias del lóbulo temporal. Para determinar si un paciente es elegible para cirugía, se requiere la extensa realización de estudios. Esto involucra un “videoelectroencefalograma prolongado”, mientras el paciente está hospitalizado, para poder registrar la mayor cantidad de crisis posibles; este permite encontrar el origen de las crisis, y ver si hay más de un foco de origen. Las imágenes de alta resolución con RM y PET *scan*, pueden contribuir a localizar el origen ictal, y mejorar la respuesta a la extirpación quirúrgica. La evaluación neurológica exhaustiva, previa a la extracción quirúrgica es vital para la determinación del funcionamiento de la memoria y del lenguaje precirugía. En algunos casos, el EEG en cuero cabelludo es insuficiente para el hallazgo, y se tienen que implantar electrodos intracraneales que permitan el mapeo cerebral preciso, debido a que son focos muy profundos, que no pueden ser captados por la cantidad de planos de tejidos entre la descarga y el registro por electrodos externos.

**Neuroestimulación.** Los pacientes que no son candidatos a cirugía, por la múltiple cantidad de focos, pueden beneficiarse de los tratamientos con neuroestimulación. La estimulación del nervio vago, a través de la implantación de un dispositivo debajo de la piel reduce la frecuencia de las crisis por lo menos en un 50%, aunque su funcionamiento es muy inferior a lo alcanzado con la cirugía de la epilepsia.

**Tratamiento con dieta.** Esta metodología terapéutica es muy antigua, pero ha ganado un resurgimiento en los últimos tiempos. La dieta baja en carbohidratos, y alta en grasas son útiles en algunos tipos de epilepsias refractarias, reportándose una disminución del 50% de las crisis en un 55% de los pacientes. También se encuentran otros tipos de terapias dietéticas como la de los triglicéridos de cadena media, y las de bajo índice glucémico.

**Consideraciones futuras.** A pesar de que el número de fármacos antiepilépticos ha aumentado significativamente en los últimos años, el porcentaje de pacientes con epilepsia parcialmente tratada sigue igual. Nuevos medicamentos con distintos mecanismos de acción están siendo elaborados, y se requieren con urgencia. Aunque la cirugía ha avanzado enormemente, no son muchos los pacientes elegibles que se pueden beneficiar de ella. Muchos pacientes tienen más de un foco epiléptico; además ubicados en zonas de difícil extracción. Continuar con los factores dietéticos que mejoran las crisis en los pacientes, permitirá ampliar el arsenal terapéutico para el futuro. Adicionalmente, la atención de comorbilidades del paciente epiléptico puede contribuir a minimizar los factores desencadenantes de crisis, que no responden sencillamente a ajustes de fármacos. La ingeniería genética, la terapia con anticuerpos monoclonales, así como la estimulación profunda eléctrica, siguen siendo promesas terapéuticas que seguramente nos sorprenderán en un futuro.

## Bibliografía

- Adab N, Tudur S, Vinten J, et al. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 3: 348-358.
- Araujo H. Fenómenos paroxísticos no epilépticos. Diagnóstico diferencial. Memorias de las Primeras Jornadas de la Liga Andina contra la Epilepsia. Mérida, noviembre, 1997.
- Benbadis S. Differential diagnosis of epilepsy. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2007; 13(4): 48-70.
- Dash D, Sharma A, Yuvraj K, et al. Can home video facilitate diagnosis of epilepsy type in a developing country? *Epilepsy Res*. 2016 Sep; 125:19-23.
- Duncan J, Sander J, Sisodiya S, Walker M. Adult epilepsy. *Lancet*. 2006; 367: 1087-1100.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58: 522-530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing. *F1000Res*. 2020 Mar 12; 9: F1000 Faculty Rev-185.
- Hebbar M, Mefford HC. Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing. *F1000Res*. 2020 Mar 12; 9: F1000 Faculty Rev-185
- Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2019 Jul; 16(3): 685-702.
- Johnson EL. Seizures and Epilepsy. *Med Clin North Am*. 2019 Mar; 103(2): 309-324. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.002. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30704683.
- Pérez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58: 522-530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.
- Seneviratne U. Management of the first seizure: an evidence based approach. *Postgrad Med J*. 2009; 85: 667-673.
- Weber YG, Biskup S, Helbig KL, Von Spiczak S, Lerche H. The role of genetic testing in epilepsy diagnosis and management. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017 Aug; 17(8): 739-750.

## CAPÍTULO 31

# ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA

BERNARDO LANDER, RENÉ VISO, CARLOS PEREIRA, ELEONORA GARCÍA

### INTRODUCCIÓN

El evento cerebrovascular lo define la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1973) como una “alteración de la función cerebral, de forma focal o global, que se prolonga por más de 24 horas o lleva a la muerte; sin otra causa que el origen vascular”. En 2013, *American Heart Association* (AHA), conjuntamente con la *American Stroke Association* (ASA) incluyeron en la definición a los eventos silentes que pueden ser demostrados a través de imágenes, e incluso lesiones cerebrales espinales o retinianas.

Los términos varían de acuerdo a los consensos: ataque cerebro vascular (ACV), evento cerebrovascular isquémico (ECVI), ictus y apoplejía o *stroke*; este último término es una adaptación de la expresión inglesa acuñada en 1599, según la cual, el inicio brusco de los síntomas era atribuible a un *stroke of God's Hand*, es decir un “golpe de la mano de Dios”. El término apoplejía fue definido por Hipócrates como una “abolición súbita de todas las actividades de la mente, con preservación de la respiración y el pulso” y de ahí se origina el aforismo hipocrático que reza: “es imposible curar un ataque grave de apoplejía y muy difícil curar un ataque moderado”.

El ECVI es la principal causa de discapacidad y una de las más importantes causas de muerte en todo el mundo; es una patología que viene en aumento y su gravedad representa un serio problema de salud pública mundial. Los datos estimados en EE. UU. señalan una incidencia anual de casi 700.000 ECVI y 240.000 mil ataques isquémicos transitorios (AIT). De acuerdo con los datos del CDC en 2018, una de cada seis muertes por eventos cardiovasculares estaría relacionada con el ECVI y se calcula que cada cuatro minutos una persona en EE. UU. muere por este evento; y se estima un costo de aproximadamente 46 billones de dólares en los gastos relacionados con esta enfermedad. Alrededor del 34% de los eventos ocurren antes de los 65 años.

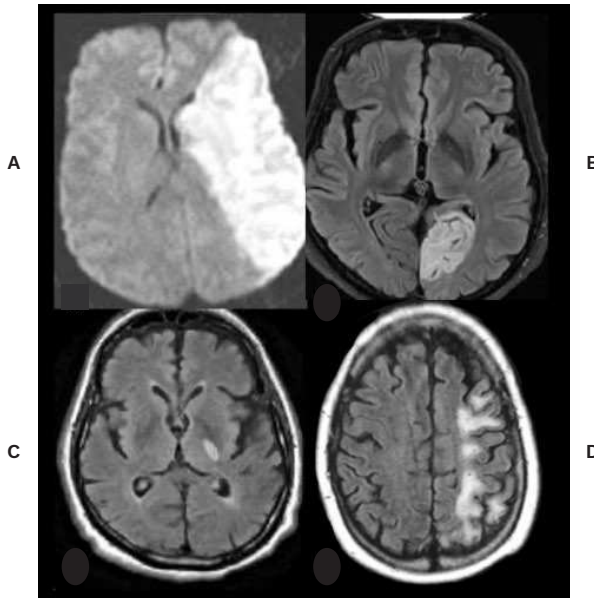
Los eventos cerebrovasculares se clasifican en dos grandes grupos: 1. Evento cerebro vascular isquémico, en el cual existe una oclusión del flujo vascular cerebral que produce el déficit neurológico y 2. Evento cerebro vascular hemorrágico. El presente capítulo se basa en el ECVI, el cual representa el 87% de todos los eventos; se puede clasificar a su vez de acuerdo al *Oxford*

*Community Stroke Project (OCSP)* en relación al territorio comprometido y según el *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*, que está enfocado en la etiología subyacente y la neurorradiología según el territorio topográfico vascular (**TABLA 58 y FIG. 24**).

**TABLA 58.** Clasificación de los ECV según el territorio comprometido, patología subyacente y la neurorradiología.

| Territorio comprometido (OCSP)                    | Patología subyacente (TOAST)    | Neurorradiología                 |
|---|---------------------------------|----------------------------------|
| Infarto total de la circulación anterior (15-20%) | Aterosclerosis de gran vaso     | Circulación anterior             |
| Infartos lacunares (20-25%)                       | Cardioembolismo                 | Circulación anterior y posterior |
| Infarto parcial de la circulación anterior (35%)  | Oclusión de una arteria pequeña | Circulación anterior             |
| Infarto circulación posterior (25%)               | Otra causa determinada          | Infartos frontera                |
| Variable  | Causa indeterminada             | Variable                         |

**FIG. 24.** Ejemplos de ECVI de acuerdo a la neurorradiología: **A.** Infarto de circulación anterior (arteria cerebral media izquierda). **B.** Infarto occipital izquierdo (arteria cerebral posterior izquierda). **C.** Infarto lacunar izquierdo. **D.** Infarto en territorio límite izquierdo (de frontera).



El estudio *Risk Stroke* (2010-2012) estudió 20.871 pacientes con AIT (65% eran primer evento) y los comparó con la población general. En todas las edades, diabetes mellitus, tabaquismo, fibrilación auricular con o sin anticoagulación y la falta de tratamiento en el paciente hipertenso se asociaron con mayor riesgo de AIT. El tabaquismo prevaleció en poblaciones más jóvenes; diabetes mellitus y tabaquismo en el grupo de mayor edad.

## DIAGNÓSTICO

El ictus es una urgencia médica y requiere un correcto y preciso diagnóstico inmediato. Existen diferentes niveles de atención y de métodos diagnósticos como los estudios por imagen.

**Nivel prehospitalario.** El diagnóstico se hace a través de la escala de Cincinnati, la cual evalúa tres elementos neurológicos a través de la nemotecnia “FAST” (rápido, en inglés): **Face** (cara) se refiere a asimetrías en los surcos nasogenianos para descartar parálisis del séptimo nervio craneal; **Arms** (brazos) busca asimetría en la fuerza motora al levantar los dos brazos; **Speech** (habla) evalúa el lenguaje en busca afasia o disartria y **Time** (tiempo) se refiere a la rapidez con la que hay que actuar. En esta etapa una herramienta de gran valor prehospitalario es la TC de cráneo en las unidades móviles de ECV, que permite hacer la fibrinólisis intravenosa mientras el paciente es trasladado a un centro para el tratamiento endovascular definitivo.

**Nivel hospitalario.** Se usa la escala NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*); es útil para evaluar las funciones neurológicas básicas en la fase aguda del ECV. Consta de 11 ítems que permiten explorar las funciones corticales, nervios craneales, función motora, sensibilidad, coordinación y lenguaje. Según los puntos, califica al evento en leve (1-3), moderado (4-16), importante (16-25) y grave (mayor de 25). Como limitaciones presenta mayor puntuación en infartos del territorio de la arteria cerebral media izquierda y menos valoración en infartos del territorio vertebrobasilar.

## Estudios por imágenes

La neurorradiología juega un papel esencial en la detección del ictus y selección del paciente para el tratamiento recanalizador. Se utilizan una vez determinado que el paciente presenta un déficit neurológico agudo o subagudo por eventos isquémicos; especialmente en pacientes con mayor de 6 horas de inicio de los síntomas o de comienzo incierto. Los más utilizados hoy en día son la tomografía computarizada (TC), la perfusión por angiotomografía (angio-TC) y la resonancia magnética (RM).

**Tomografía computarizada (TC).** Permite a través de diferentes protocolos la evaluación rápida para descartar sangrados intracraneales y determinar diferentes signos y parámetros en pacientes con ECVI; además, determina el pronóstico y la conducta (**TABLA 59**).

**TABLA 59.** Utilidad de los diferentes protocolos de la TC.

|               |                         |
|---------------|-------------------------|
| Sin contraste | Descarta hemorragia     |
| Angio-TC      | Localiza la oclusión    |
| Perfusión     | Evalúa el tejido viable |

Los signos tomográficos que se observan dependen directamente del tiempo que ha ocurrido el evento; clásicamente se describen los siguientes:

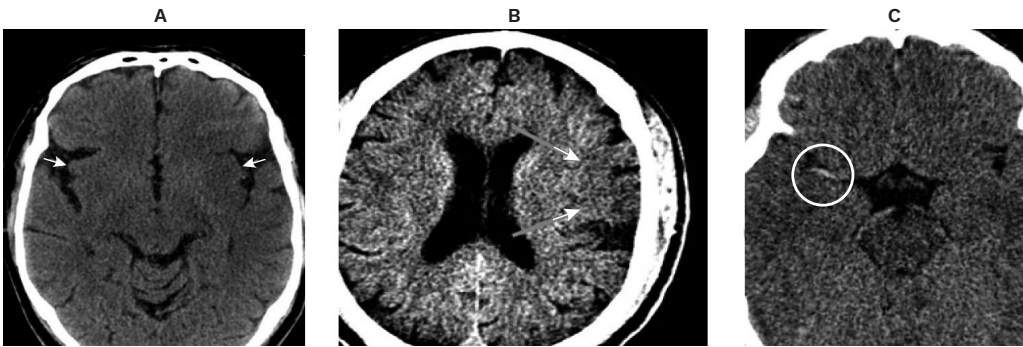
**Signo del “ribete insular”.** Consiste en la pérdida de la diferenciación entre la sustancia gris y sustancia blanca en la ínsula, el claustró y las cápsulas (externa e interna).

**Atenuación del núcleo lenticular.** Hipodensidad del núcleo lenticular que se observa a partir de la primera hora de haber comenzado el evento; es visible hasta un 75% de los pacientes en las primeras tres horas.

**Hipodensidad cortical.** Se asocia con el aumento del grosor de los surcos corticales.

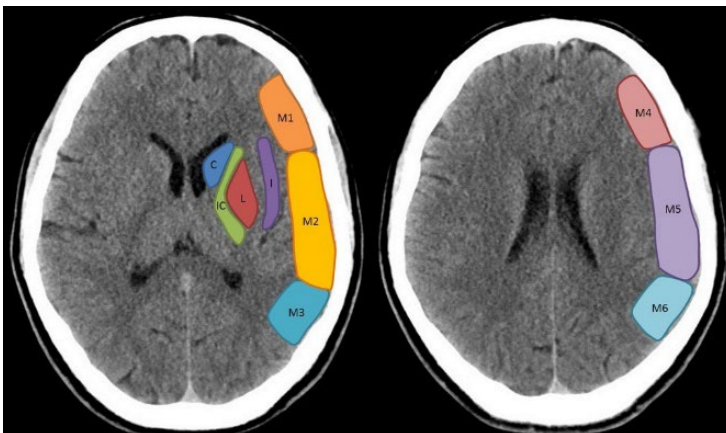
**Signo de la cuerda.** Se describe para la arteria cerebral media, la cual se observa hiperdensa en una TC de cráneo sin contraste y expresa la visualización directa de material tromboembólico en la luz vascular (**FIG. 25**).

**FIG. 25.** Signos precoces tomográficos: **A.** Signo del ribete insular, nótese la pérdida de diferenciación de la sustancia gris y blanca en la ínsula izquierda. **B.** Pérdida de la diferenciación sustancia gris-blanca con tumefacción de surcos (flechas). **C.** Signo de la cuerda, nótese la ACM hiperdensa y gruesa al ser comparada con la izquierda (círculo).



Otra importante escala a considerar es el *Alberta Stroke Programmed Early CT Score (ASPECTS)*. De acuerdo con el grado de compromiso tomográfico de la arteria cerebral media, evaluado en dos cortes anatómicos específicos, se asigna una puntuación entre el 0 y el 10. Seguidamente, se resta un punto por hipodensidad en dicho territorio. Se utiliza como factor predictivo y de tratamiento para el evento cerebrovascular isquémico; cuando es menor a siete puntos los riesgos del tratamiento aumentan. Esta también se puede aplicar en la MR (**FIG. 26**).

**FIG. 26.** Puntaje de ASPECTS, división topográfica de la ACM izquierda.

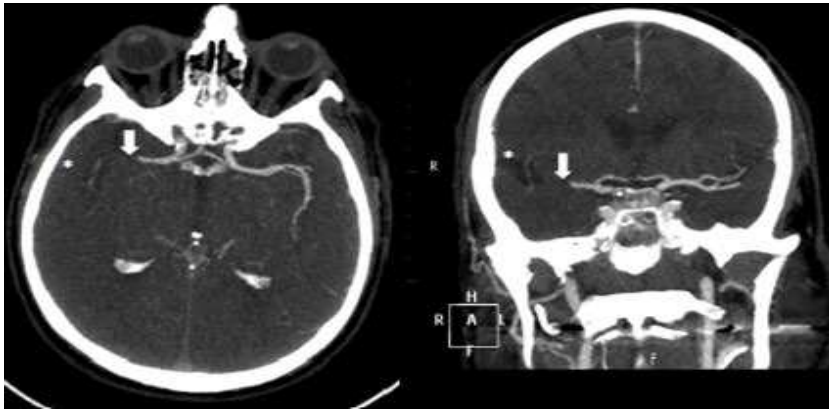




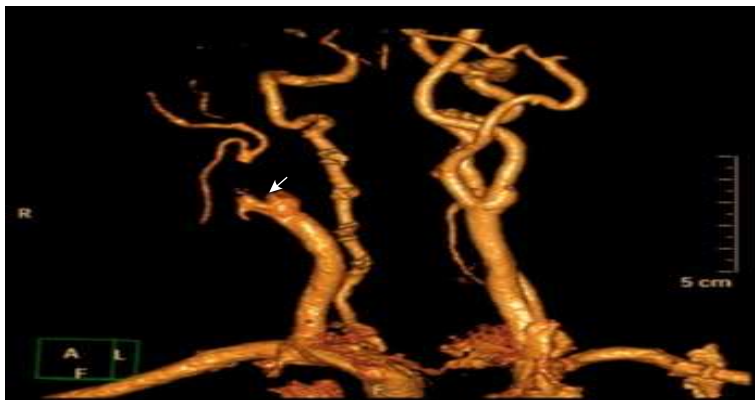
**Angiotomografía con contraste (angio-TC).** El propósito de la angio-TC en el ictus agudo es detectar la trombosis u oclusión de los vasos arteriales:

1. Es altamente confiable para la detección de la oclusión de grandes vasos intracerebrales.
2. Es muy precisa para medir los diámetros de los vasos adyacentes a la estenosis.
3. Es superior para clasificar la estenosis intracerebral en comparación a la angio-RM con la técnica 3D TOF.
4. La anatomía vascular con la angio-TC ha demostrado que las regiones de flujo disminuido en las imágenes se correlacionan bien con el núcleo del infarto.
5. Permite seleccionar los pacientes con ictus agudo que se pueden beneficiar del tratamiento endovascular.
6. Valora el estado y la permeabilidad de las arterias carótidas primitivas, internas y externas y vertebrales en su recorrido cervical.
7. Permite identificar la oclusión de las arterias carótida interna, cerebral media (segmentos M 1 M 2 y M 3 y anterior), o la trombosis del tronco vertebrobasilar (**FIG. 27, 28 y 29**).

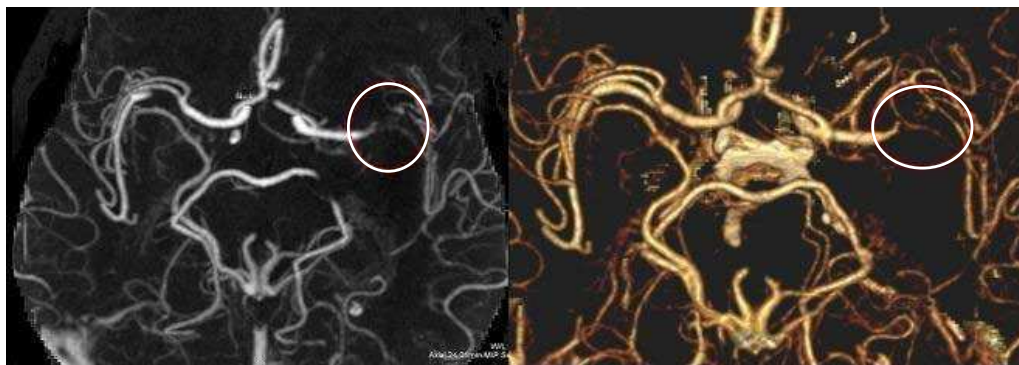
**FIG. 27.** Defecto de repleción en el segmento cerebral media derecha (flecha) con discreto grado de recanalización de ramas distales.



**FIG. 28.** Reconstrucción de volumen de superficie. Se demuestra obstrucción completa de la arteria carótida interna derecha.



**FIG. 29.** MIP (*maximum intensity projection*) y el volumen de superficie. Se observa una estenosis de alto grado del tronco de la arteria cerebral media izquierda distal, con llenado del resto del territorio de esta a través de una rama anterior cerca de la bifurcación.



**Perfusión por angiotomografía (angio-TC).** La perfusión se basa en técnicas de medición del paso de contraste a través del lecho circulatorio del encéfalo. Básicamente se miden el volumen, el flujo, el tiempo y el tiempo pico que el contraste tarda en pasar de la arteria a la vena. En el ictus es de gran utilidad para determinar el volumen del core o núcleo isquémico (tejido infartado e irrecuperable, con un flujo cerebral menor al 30%) y las áreas de “penumbra” las cuales van a determinar el volumen de tejido salvable.

La **penumbra** es un concepto clave en la perfusión. Se describe como el área de tejido que tiene el tiempo de tránsito medio aumentado (por existir retraso en la llegada del contraste por la obstrucción arterial), un flujo sanguíneo disminuido, pero un volumen cerebral normal (debido básicamente a la presencia de colaterales). El cálculo del volumen de la penumbra se compara con el core; esta relación (conocida como *mismatch*) debe ser por lo menos de 1.2 y un volumen de penumbra de al menos 10 mL para considerar el paciente es elegible para terapia endovascular.

Actualmente existen programas con inteligencia artificial para el cálculo automático de todos estos parámetros; el más conocido es RAPID, que utiliza inteligencia artificial para el cálculo e interpretación de los volúmenes de penumbra y el core isquémico (**FIG. 30**).

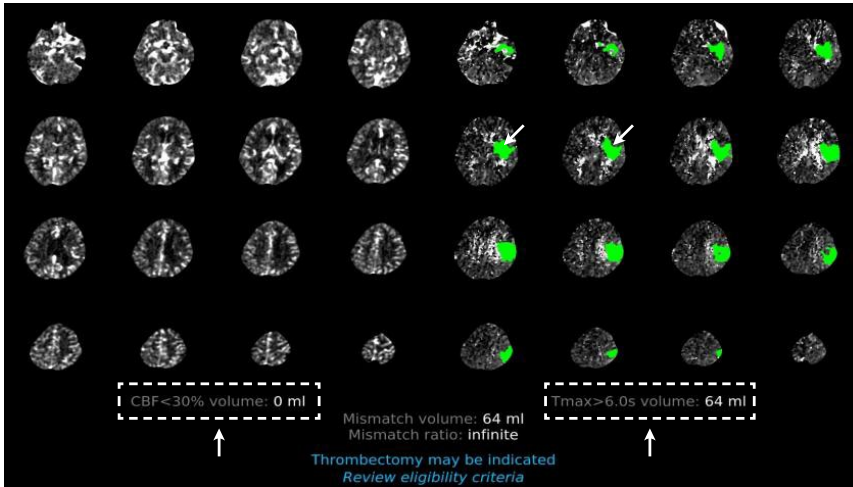
**Resonancia magnética.** El uso de la RM ha revolucionado la forma de tratar del ictus, especialmente en pacientes que presentan más de seis horas de evolución. Existen protocolos simplificados que permiten acortar hasta 12 minutos el procedimiento. El más recomendado se resume en la (**TABLA 60**).

Se acepta generalmente que la lesión se establece con el FLAIR cuando es irrecuperable; por lo tanto, la diferencia de tejido entre la difusión y el FLAIR es el tejido que es recuperable; de manera que en la difusión se puede observar la totalidad del evento isquémico y en el FLAIR el tejido irrecuperable (**FIG. 31**).

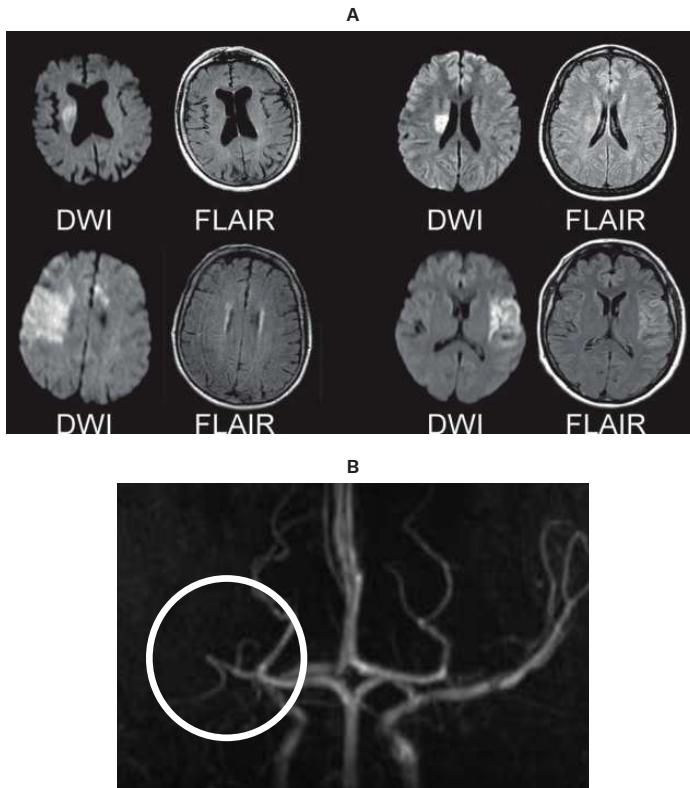
## TRATAMIENTO

El tratamiento actual de la ECV se basa en el control estricto de la tensión arterial, glucemia, manejo del coma, entre otros, en Unidades de ictus. El evento cardioembólico se basa en el uso

**FIG. 30.** Procesamiento del *software* RAPID. El core (tejido irrecuperable con un volumen menor al 30%) y la penumbra (tejido con aumento el tiempo de 6 segundos como mínimo). Se calcula la relación para determinar un *mismatch*.



**FIG. 31. A.** RM. Secuencia de DWI y FLAIR donde se demuestra en la primera columna un caso de *mismatch*. DWI-FLAIR donde el área hiperintensa, refleja la isquemia aguda y el FLAIR no demuestra lesión; de manera que el paciente es elegible para la terapia endovascular. Mientras que, en la segunda columna, se observa la misma área de hiperintensidad en DWI Y FLAIR, en este caso, someter al paciente a terapia endovascular puede ser desfavorable. **B.** Angiorresonancia sin contraste que demuestra oclusión de la arteria cerebral media derecha (círculo).



**TABLA 60.** Protocolo más usado actualmente con la RM y la utilidad de cada secuencia.

| Secuencia      | Utilidad   |
|----------------|--|
| T2* SWI        | Descarta hemorragia                                  |
| Difusión (DWI) | Detecta edema citotóxico (tejido con isquemia aguda) |
| FLAIR          | Detecta edema vasogénico (tejido irrecuperable)      |
| Angio-RM TOF   | Ubica la oclusión arterial                           |

de anticoagulantes, en su debido momento. No está demostrado el beneficio en la fase aguda de los calcioantagonistas, antiagregantes, estatinas o neuroprotectores.

### Terapia fibrinolítica endovenosa

Consiste en la administración intravenosa de fármacos fibrinolíticos con el objetivo de producir lisis del trombo y revascularización del vaso ocluido. El primero que demostró un beneficio de la trombólisis fue con el activador tisular del plasminógeno (rt-PA) en 1992. Sin embargo, es importante recordar que solo entre el 25%-30% de los ECV se presentan dentro de las tres primeras horas del comienzo de los síntomas (la “ventana” terapéutica en estos casos) y que solo un 20%-30% de estos casos son elegibles para el tratamiento intravenoso. La dosis recomendada del rt-PA es de 0,9 mg/kg IV, con un máximo de 90 mg. Se administra el 10% de la dosis inicial en un bolo intravenoso el primer minuto y el resto en 60 minutos. Actualmente se ha prolongado la ventana a 4,30 horas de iniciado el evento; no obstante, la proporción de pacientes elegibles es limitada (menor del 10%). Finalmente, de acuerdo con los hallazgos encontrados en la RM, se puede usar hasta 9 horas del evento. Sin embargo, las recomendaciones actuales de la AHA/ACC para la indicación de terapia IV con rt-PA refieren que esta no aplica en pacientes fuera de ventana, NIHSS >25 puntos, anticoagulados o con extensión de más de un tercio de la arteria cerebral media. En pacientes con ECV se ha demostrado que un tercio de las oclusiones en territorio anterior son proximales, por lo que se deben a trombos de gran tamaño; la posibilidad de recanalización en estos casos es baja y los resultados terapéuticos son subóptimos.

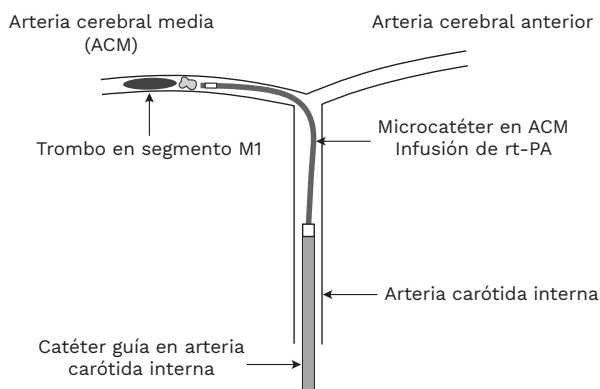
### Terapia endovascular

Es el tratamiento orientado a la revascularización del vaso ocluido para lograr la adecuada perfusión del tejido; puede ser de dos tipos: trombólisis intraarterial y el uso de técnicas mecánicas para retirar el trombo.

**Trombólisis intraarterial.** Consiste en insertar, lo más cerca posible del trombo, un catéter para la infusión de rt-PA. Diferentes estudios han demostrado que la trombólisis intraarterial comparada con la intravenosa mejora el resultado neurológico y disminuye la mortalidad a menos de la mitad. La ventaja de la trombólisis intraarterial es que logra una mayor concentración del trombolítico en la región de la oclusión arterial, con disminución de la dosis total del rt-PA y de las complicaciones hemorrágicas. Es útil en oclusiones distales donde las terapias mecánicas son muy riesgosas y también se usa en combinación con terapias mecánicas en oclusiones

proximales. No se recomienda en oclusiones mayores de seis horas de inicio. El rt-PA tiene las mismas contraindicaciones que la terapia intravenosa y la dosis recomendada suele ser de 10 a 20 mg administrados por vía intraarterial (**FIG. 32**).

**FIG. 32.** Trombólisis química (representación esquemática).



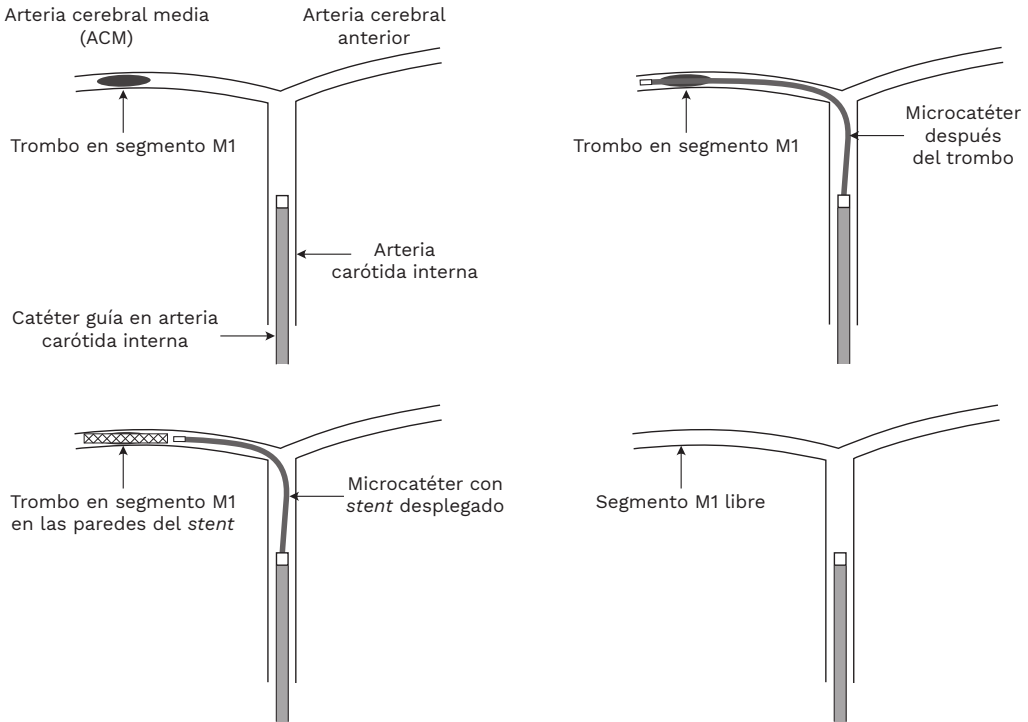
**Trombectomía mecánica.** Las técnicas de trombectomía mecánica se basan en el uso de dispositivos para el retiro del trombo, actualmente son dos: el uso de *stent retrievers* y la tromboaspiración. Los *stent retrievers* son mallas metálicas que se colocan en el sitio de la obstrucción y se mantienen por un tiempo que puede variar entre 5 y 10 minutos para que el trombo interactúa con la superficie mallada del *stent* y quede atrapado en la misma una vez que se despliega. Transcurrido el tiempo, se retira el mismo con el trombo adherido. El número de veces que se utiliza el *stent* en una obstrucción es un predictor de pronóstico del procedimiento, se considera que más de tres aperturas, disminuyen las tasas de éxito. Las complicaciones inherentes a este procedimiento son bajas y dependen de múltiples factores como la ubicación del trombo, la anatomía vascular, el número de veces que se usa el *stent* y el tiempo de instaurado el evento. Dichas complicaciones incluyen la ruptura o perforación de la arteria y su disección (**FIG. 33 y 34**).

**Tromboaspiración.** Consiste en el uso de un catéter de mayor tamaño para aspirar el trombo. Este se coloca adyacente al trombo que está produciendo la obstrucción y se conecta a una bomba de aspiración o se hace una aspiración manual. Tiene la ventaja de no tener que atravesar el trombo, lo cual disminuye riesgos de fragmentación; sin embargo, con el uso de estos catéteres muchas veces representa un reto llegar hasta el sitio de la obstrucción, especialmente en anatomías adversas, lo cual aumenta los riesgos de disecciones arteriales (**FIG. 35 y 36**).

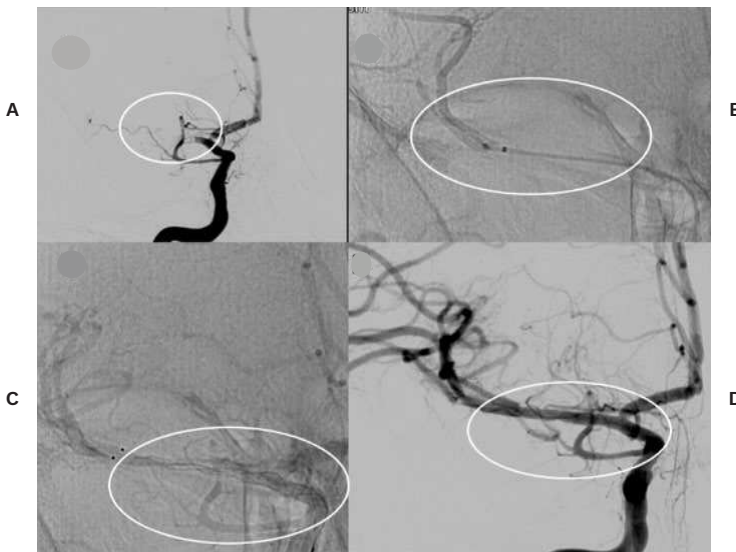
Los ensayos DAWN y DEFUSE 3 demostraron recientemente que, en pacientes que cumplen con los criterios de selección, la trombectomía endovascular es beneficiosa en eventos cerebrovasculares de oclusión de grandes vasos de la circulación anterior, de 6 a 16 horas desde la última vez que se supo que el paciente estaba asintomático y que puede haber beneficio hasta 24 horas.

**Técnicas combinadas.** Son las que combinan el uso de *stent* y técnicas de aspiración en casos complejos y de anatomía desfavorable. El *stent* no solo se usa para retirar el trombo, sino que se utiliza como “ancla” para lograr ascender los catéteres de aspiración hasta el sitio de la obstrucción, estas técnicas han demostrado mejorar los índices de recanalización en casos complejos (**FIG. 37**).

**FIG. 33.** Demostración gráfica de trombectomía mecánica con stent.

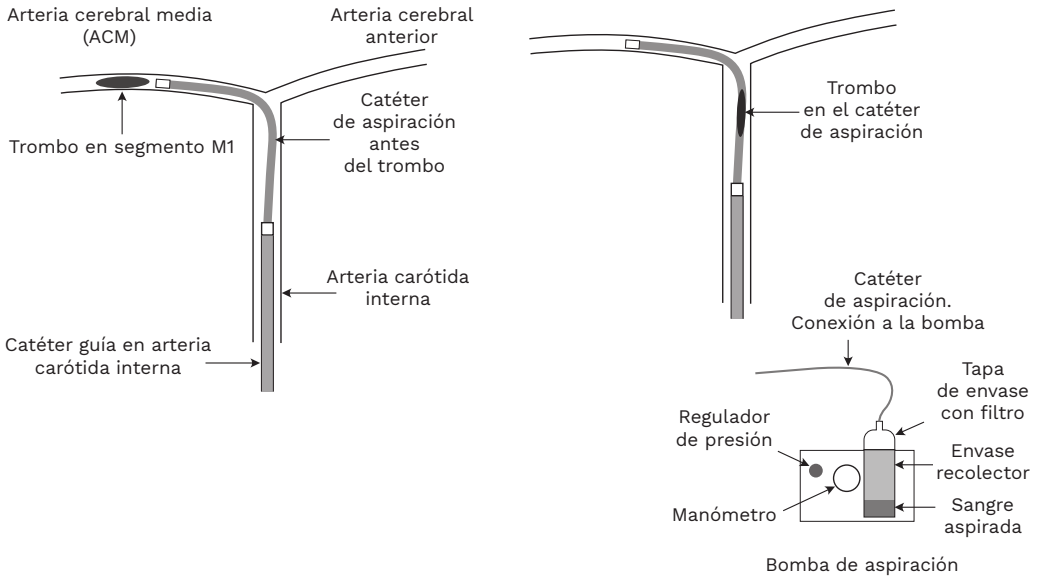


**FIG. 34.** Caso demostrativo. **A.** Oclusión de la arteria cerebral media derecha. **B.** Se observa el paso de la obstrucción con un microcatéter. **C.** Se ve el stent desplegado y **D.** Revascularización del vaso ocluido.

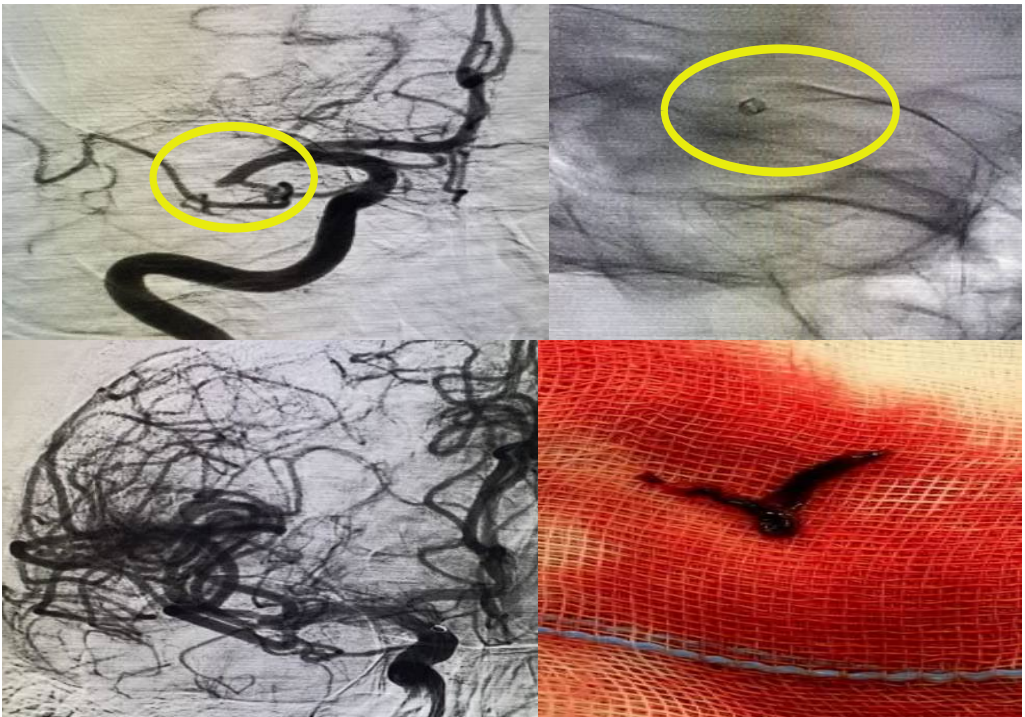




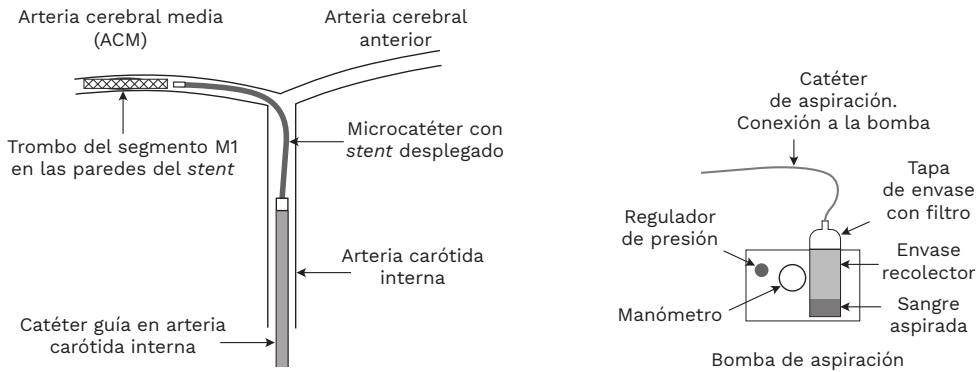
**FIG. 35.** Representación esquemática de una trombectomía mecánica por técnica de tromboaspiración.



**FIG. 36.** Caso ilustrativo que demuestra la oclusión de la bifurcación de la arteria cerebral media derecha. Se coloca un catéter de aspiración adyacente a la obstrucción; se procede a la aspiración manual. En la tercera imagen se observa completa revascularización del vaso ocluido y la última imagen muestra el trombo que se extrajo.





**FIG. 37.** Representación de técnica combinada con *stent* y tromboaspiración.

Los ensayos DAWN y DEFUSE 3 demostraron recientemente que, en pacientes que cumplen con los criterios de selección, la trombectomía endovascular es beneficiosa en eventos cerebrovasculares con oclusión de grandes vasos de la circulación anterior, de 6 a 16 horas desde la última vez que se supo que el paciente estaba asintomático y que puede haber beneficio hasta 24 horas.

## Bibliografía

- Alexandrov AV: Ultrasound enhanced thrombolysis for stroke. *Int J Stroke*. 2006; 1: 26-29.
- Bai QK, Zhao ZG, Lu LJ, et al. Treating ischaemic stroke with intravenous tPA beyond 4.5 hours under the guidance of a MRI DWI/T2WI mismatch was safe and effective. *Stroke Vasc Neurol*. 2019; 4(1): 8-13. Published 2019 Feb 11. doi:10.1136/svn-2018-000186.
- Baek JH, Kim BM, Heo JH, Nam HS, Kim YD, Park H, Bang OY, Yoo J. Number of Stent Retriever Passes Associated With Futile Recanalization in Acute Stroke. *Stroke*. 2018 Sep; 49(9): 2088-2095. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021320. PMID: 30354993.
- Balami JS, White PM, McMeekin PJ, Ford GA, Buchan AM. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Prevention and management. *Int J Stroke*. 2018 Jun; 13(4): 348-361. doi: 10.1177/1747493017743051. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29171362.
- Beumer DSG, Fonville S, Van Oostenbrugge RJ, Homburg PJ, Van der Lugt A, Dippel DWJ: Intra-arterial occlusion in acute ischemic stroke: relative frequency in an unselected population. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35(S33): 66-72.
- Centers for Disease Control and Prevention. Underlying Cause of Death, 1999-2018. CDC WONDER Online Database. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2018. Accessed March 12, 2020.
- Christopher A. Potter, Achala S. Vagal, Mayank Goyal, Diego B. Nunez, Thabele M. Leslie-Mazwi, Michael H. Lev. CT for Treatment Selection in Acute Ischemic Stroke: A Code Stroke Primer. (2019) *RadioGraphics*. 39(6): 1717-1738. doi: 10.1148/rg.2019190142.
- Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Demchuk AM, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016; 47: 581-641.
- Fassbender K, Merzou F, Lesmeister M, et al Impact of mobile stroke units *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2021; 92: 815-822.
- Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association William J. Powers,

- MD, FAHA, Chair, Alejandro A. Rabinstein, MD, FAHA, Vice Chair, Teri Ackerson, FAHA, on behalf of the American Heart Association Stroke Council.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al, ECASS Investigators: Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1317-1329.
- Hall MJ, Levant S, DeFrances CJ. Hospitalization for stroke in U.S. hospitals, 1989-2009. NCHS data brief, No. 95. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2012.
- Sociedad Española de Stroke. Escala NIHSS. 2015. [www.tiempoescerebro.es](http://www.tiempoescerebro.es). [Online].; Available from: [www.tiempoescerebro.es](http://www.tiempoescerebro.es).
- Ma Q, Chu C, Song H. Intravenous versus Intra-Arterial Thrombolysis in Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0116120.
- Nakano S, Iseda T, Kawano H et-al. Correlation of early CT signs in the deep middle cerebral artery territories with angiographically confirmed site of arterial occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22(4): 654-9. *AJNR Am J Neuroradiol* (citation).
- Pérez MA, Miloslavski E, Fischer S, et al Intracranial thrombectomy using the Solitaire stent: a historical vignette. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2012; 4: e32.
- Sacco, RL, Kasner, SE, Broderick, JP, Caplan, LR, Connors, JJ, Culebras, A. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44: 2064-2089.
- Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-15871.
- Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Classification and Vascular Territory of Ischemic Stroke Lesions Diagnosed by Diffusion-Weighted Imaging. Jong-Won Chung, MD, Su Hyun Park PRESTO investigators. Comparison of eight prehospital stroke scales to detect intracranial large-vessel occlusion in suspected stroke: a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2021 Mar; 20(3): 213-221. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30439-7. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33422191.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Associationexternal icon. *Circulation*. 2020; 141(9): e139-e596.
- WardLaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD000213.

## CAPÍTULO 32

# MIASTENIA GRAVIS

JOSE GREGORIO VERDE-ACOSTA

### INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (del griego: *myos*: músculo, *asthenos*: cansancio y del latín *gravis*: grave), es una enfermedad autoinmune caracterizada por debilidad y cansancio muscular que predomina en ciertos grupos musculares y típicamente se alivia con el reposo y agrava con el esfuerzo físico; es el prototipo de enfermedad neurológica autoinmune, con autoanticuerpos y mediada por complejos inmunes. El defecto de la transmisión neuromuscular se debe a la presencia de autoanticuerpos contra los receptores para la acetilcolina (anti-RACh) en las terminaciones postsinápticas de la placa motora, donde bloquean directamente y disminuyen dichos receptores; la acetilcolina se libera en las vesículas sinápticas tras la afluencia de  $\text{Ca}^{2+}$  en la placa terminal nerviosa. Los linfocitos T también pueden atacar al receptor de acetilcolina al estimular la producción de anticuerpos por parte de las células B. Estos anticuerpos son positivos en 80%-85% de los pacientes con miastenia gravis generalizada y en un 30%-50% con miastenia ocular. También es posible encontrar anticuerpos antitirosina cinasa músculo específico (anti-Musk); proteína presente en la unión neuromuscular con un rol fundamental en el agrupamiento de los receptores de acetilcolina. Se conoce una forma de miastenia gravis anti-RACh negativo (seronegativa) con las mismas características clínicas de las formas seropositivas, pero con anti-Musk positivo.

Actualmente el timo se propone como el origen de los antígenos causantes de la autoinmunidad; al presentar la mayoría de los pacientes seronegativos, anormalidades en este órgano y, además, la enfermedad cede después de la timectomía. La transmisión neuromuscular implica la liberación de acetilcolina presináptica, que se une a los receptores de acetilcolina en la membrana postsináptica. Los receptores interactúan con otras proteínas en la membrana, incluidas Dok7 y rapsyn. En líneas generales, los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina, así como los anticuerpos contra la cinasa específica del músculo (anti-Musk) y el péptido relacionado con el receptor de lipoproteínas 4 (LRP4), inducen la debilidad miasténica. La acetilcolina es degradada por la *acetilcolinesterasa* local; la inhibición de esta enzima conduce a una mejoría sintomática en estos pacientes.

La miastenia gravis es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de nuevos casos de 5 a 50 pacientes por un millón de personas, con una prevalencia de 50 a 120 por millón

de habitantes y 2/3 de los pacientes son mujeres. La prevalencia ha ido en aumento debido a los avances en su diagnóstico y una mejor esperanza de vida. En España afecta unas 10.000 personas en total; la Sociedad Española de Neurología reporta aproximadamente unos 700 casos nuevos cada año. Actualmente se sabe que la miastenia gravis puede asociarse con otras enfermedades autoinmunes como la neuromielitis óptica, el hipertiroidismo autoinmune, la artritis reumatoide, polimiositis y el lupus eritematoso sistémico.

La miastenia gravis y sus diversos subgrupos son las principales enfermedades que afectan la unión neuromuscular. Por otra parte, existe el **síndrome miasténico de Eaton-Lambert**, fenómeno paraneoplásico asociado frecuentemente al cáncer pulmonar de células pequeñas. La neuromiotomía son trastornos raros con autoanticuerpos presinápticos, caracterizada por disfunción del músculo esquelético; se destaca por la debilidad de los músculos proximales, disminución de la fuerza muscular en reposo e hiporreflexia osteotendinosa.

La miastenia gravis tiene dos picos de incidencia: el primero entre la segunda y tercera década de la vida, y el segundo entre la sexta y séptima. Puede haber una miastenia neonatal transitoria, que dura de una a seis semanas en hijos de madres con esta enfermedad; se debe al paso transplacentario de los anti-RACH. Hasta un 75% de los pacientes con miastenia pueden tener una alteración tímica, usualmente en mayores de 50 años: un 85% presenta hiperplasia folicular del timo, generalmente en jóvenes y, un 15% timomas. En estos casos, cuando los síntomas de la miastenia son mínimos o la debilidad está limitada a los músculos extraoculares, la timectomía ofrece mejoría en cerca de 65% de los pacientes.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo de la miastenia gravis suele ser insidioso y a veces subagudo, precipitado por una enfermedad o estrés, y son características las exacerbaciones y remisiones parciales y periódicas. Los síntomas iniciales comprometen los músculos oculares en un 85% de los pacientes, y un 80% de ellos desarrollan miastenia generalizada. La afectación de los músculos de la laringe y faringe ocasiona dificultad para la deglución y el lenguaje; la asfixia y aspiración de alimentos en el momento de la deglución son complicaciones que generalmente indican una enfermedad avanzada y grave. Algunos pacientes pueden inexplicablemente, estar asintomáticos y las manifestaciones inclusive, ceder espontáneamente durante semanas o más tiempo. La característica principal de los pacientes es la debilidad intermitente de los músculos afectados; puede aparecer a lo largo del día, es más común en la tarde o noche y después de realizar ejercicios.

En la miastenia gravis, inicialmente el enfermo puede presentar debilidad de los músculos oculares extrínsecos con ptosis y diplopía; que dan la típica facies con “mirada de astrónomo”; le siguen en orden de aparición, los músculos extensores del cuello, la cintura escapular, los lumbares y los proximales de los miembros superiores e inferiores. La debilidad y fatiga presentan variaciones diurnas que se agravan con el ejercicio y mejoran con el reposo; pueden levantarse en la mañana sin fatiga ni debilidad, pero en el transcurso del día, tras las actividades, estos reaparecen. Puede ocurrir aumento de la sintomatología con el estrés emocional, las infecciones, enfermedades sistémicas, el embarazo, la menstruación, el calor y con medicamentos que alteran la transmisión neuromuscular. Existen dos formas clínicas de la miastenia gravis:

**Miastenia gravis ocular.** La debilidad está limitada a los párpados y músculos extraoculares.

**Miastenia gravis generalizada.** La debilidad afecta tanto los músculos oculares como los de origen bulbar (diplopía, masticación, disartria) y los músculos respiratorios o de las extremidades. Pese a que más de la mitad de los pacientes se inician con síntomas oculares, alrededor de 50% de ellos desarrollarán la forma generalizada. De manera inversa, muchos pacientes que se presentan sin manifestaciones oculares la desarrollan con los años. Actualmente se reconocen 3 etapas de la enfermedad según la respuesta al tratamiento:

1. **Primera fase.** Es activa y presenta fluctuaciones frecuentes; y ocurren crisis miasténicas en la mayoría de los pacientes.
2. **Segunda fase.** Los síntomas son más estables, pero la sintomatología sigue persistiendo; pueden empeorar con las infecciones o cambios en el tratamiento.
3. **Tercera fase.** El paciente puede estar libre de síntomas sin tratamiento. Es de hacer notas que la crisis miasténica puede aparecer en cualquier fase.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la miastenia gravis se basa fundamentalmente en la historia clínica y los hallazgos neurológicos. La confirmación se logra mediante el uso de fármacos (cloruro de edrofonio, piridostigmina), pruebas inmunológicas, electromiografía y, la TC de tórax para descartar un timoma. Los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina, la cinasa específica de músculo y la proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas (LRP4) son específicos y sensibles para confirmar la enfermedad. La secuencia del diagnóstico incluye las pruebas de fatigabilidad muscular, pruebas farmacológicas con el cloruro de edrofonio, o la piridostigmina, exámenes inmunológicos y los estudios electrofisiológicos.

**Pruebas de fatigabilidad muscular.** Consisten en maniobras que mantengan ciertos músculos en contracción sostenida, que permitan desencadenar la debilidad, tales como:

1. **Mirada sostenida hacia arriba.** Aumenta la ptosis y muestra debilidad del músculo recto medial con diplopía.
2. **Abducción sostenida de los brazos (2 min).** El paciente no puede mantener los brazos arriba o se hace evidente la debilidad.
3. **Elevación sostenida de una pierna mientras el paciente está acostado (90 s).** El paciente no puede mantener la pierna arriba o se hace evidente la debilidad.
4. **Levantarse de una silla sin usar los brazos de forma repetida (más de 10 veces).** Se presenta fatiga después de varios intentos.
5. **Contar en voz alta (1 hasta 50).** Progresivamente se observa la aparición de disartria.

**Prueba con el cloruro de edrofonio.** Este fármaco es un inhibidor de la *acetilcolinesterasa*, lo cual permite que las moléculas de acetilcolina tengan una difusión más amplia y prolongada en la hendidura sináptica. La prueba consiste en la administración de edrofonio para verificar si hay mejoría en la debilidad. Su acción comienza a los 30 segundos y dura entre 5 y 10 minutos. La dosis inicial es de 2 mg IV; si se logra una mejoría de la fuerza muscular se considera positiva; de lo contrario se administran 8 mg y se esperan 5 a 10 minutos para definir el resultado. Los

efectos adversos consisten en sialorrea, diaforesis, náuseas, dolor abdominal, fasciculaciones, bradicardia, hipotensión arterial y síncope. La presencia de bradicardia e hipotensión son infrecuentes y usualmente se resuelven con el reposo en posición supina, y de no recuperarse se emplea atropina a la dosis de 0,4 a 2 mg IV. Otras alternativas son la inhibición de la *acetilcolinesterasa* (ACh) mediante el uso de piridostigmina o la prueba de la “compresa de hielo”, que generalmente mejoran los síntomas.

**Exámenes inmunológicos.** Detectan la presencia de los autoanticuerpos miasténicos:

1. **Anticuerpos anti-receptores de acetilcolina (anti-RACh).** Este anticuerpo es el más utilizado para el diagnóstico de la enfermedad; sin embargo, los títulos normales no la descartan. Se encuentran positivos hasta en un 85% de los pacientes con miastenia gravis generalizada y un 55% con miastenia ocular.
2. **Anticuerpos antitirosina cinasa músculo específico (anti-Musk).** Aproximadamente un 40% de los pacientes con anti-RACh negativos tienen positivos los anticuerpos anti-Musk.
3. **Anticuerpos contra el músculo estriado.** Se asocian frecuentemente con timomas y son positivos en un 75%-80% de los pacientes con timoma y miastenia gravis; también pueden encontrarse en pacientes sin timoma, sobre todo en ancianos.

**Pruebas electrofisiológicas.** Son un complemento importante de las pruebas clínicas y de laboratorio. Estas son: la estimulación nerviosa repetitiva (RNS; abreviatura en inglés) y la electromiografía de una sola fibra (SFEMG):

1. **Estimulación nerviosa repetitiva.** Es la prueba de electrodiagnóstico con mayor frecuencia utilizada. Se coloca un electrodo de registro en el músculo que se desea estudiar, el cual detecta la estimulación que se realiza sobre su nervio motor. El estudio se considera anormal si la intensidad de la señal decae tras realizar alrededor de 10 repeticiones; lo normal es que esta señal siempre fuese la misma. No es específica para la enfermedad.
2. **Electromiografía de fibra única (SFEMG).** Es un estudio más exigente y sensible que el anterior. Esta técnica compara los potenciales de acción de dos fibras musculares inervadas por el mismo axón motor. El retardo de conducción de una con la otra se conoce como “*Jitter*”. Es menos disponible que la anterior.

## TRATAMIENTO

La terapéutica de la miastenia gravis consiste en tratamiento sintomático, inmunosupresores y la timectomía.

**Tratamiento sintomático.** El uso de agentes anticolinérgicos (inhibidores de la *acetilcolinesterasa*), se considera de primera línea. La piridostigmina (Mestinón), es de elección y la más comúnmente usada; algunos pacientes logran el control de la enfermedad solo con este medicamento. La dosis es de 40-600 mg/día VO (dividido c/6 horas); sin embargo, su ingesta diaria se debe variar durante el curso del día de acuerdo a la respuesta clínica. Los inhibidores de la *colinesterasa* solo proporcionan una terapia sintomática y por lo general no son suficientes para la miastenia gravis generalizada. Cuando estos no logran el alivio total o solo consiguen una respuesta temporal, se recomienda agregar inmunosupresores.

**Tratamiento prolongado con inmunosupresores.** Se usan los corticoesteroides y fármacos inmunosupresores.

**Corticoesteroides.** Se considera la principal terapia de mantenimiento. La prednisona es el medicamento de primera elección; se indica en pacientes cuando los síntomas generalizados u oculares no se controlan adecuadamente con los inhibidores de la colinesterasa. Se usa una dosis de inducción de 40-80 mg/VO día y de mantenimiento 5-20 mg/día. Sin embargo, por lo general se inicia con dosis bajas (20 mg) y se incrementan 5 mg cada 3 días, hasta la remisión. Se espera que la respuesta ocurra entre el primero y sexto mes del tratamiento; posteriormente se hace un descenso gradual, hasta encontrar la dosis mínima que mejore los síntomas y según su respuesta se pueden suspender.

**Agentes inmunosupresores no esteroideos (ISNE).** Se debe usar un agente ISNE solo cuando los corticoesteroides estén contraindicados o son rechazados por el paciente. Un ISNE debe usarse inicialmente junto con un corticoesteroide cuando el riesgo de efectos secundarios de estos es alto y también en función de las comorbilidades médicas. Se debe agregar un ISNE a los corticoesteroides cuando:

- Los efectos secundarios de los corticoesteroides sean considerados significativos por el paciente o el médico tratante.
- La dosis de corticoesteroides no se puede reducir debido a la recaída de los síntomas.
- La respuesta a un ensayo adecuado de corticoesteroides es inadecuada.

Se deben considerar los siguientes factores al seleccionar un ISNE:

- Existe una variación generalizada en la práctica con respecto a la elección del ISNE, ya que hay pocas referencias que los comparen.
- Consenso de expertos y algunas pruebas clínicas apoyan el uso de azatioprina como ISNE de primera línea en la miastenia gravis.
- La evidencia apoya el uso de la ciclosporina en miastenia gravis, pero los efectos adversos graves y las interacciones farmacológicas limitan su uso.
- Aunque la evidencia actual no apoya el uso frecuente de micofenolato de mofetilo y tacrolimus en la miastenia gravis, ambos se usan ampliamente y uno o ambos se recomiendan en varias guías internacionales.

### **Dosis del ISNE y duración del tratamiento**

1. Una vez que los pacientes alcanzan los objetivos del tratamiento, la dosis de corticoesteroides debe reducirse gradualmente. En muchos pacientes se debe continuar con una dosis baja de corticoesteroides; estos a largo plazo pueden ayudar a mantener el objetivo del tratamiento.
2. En los pacientes con miastenia refractaria se puede usar ciclofosfamida a la dosis de 1-5 mg/kg por infusión IV cada 4 semana o, rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) 0,5-1 g día, y repetirlo a las dos semanas o a los 6 meses.
3. Azatioprina 50-250 mg/día; micofenolato de mofetilo 1,5-2 g/día; metotrexato, incrementarlo de forma gradual hasta 20 mg/semanal; ciclosporina A, dosis de 2,5-5 mg/kg/día (evaluar los niveles plasmáticos y la función renal) y tacrolimus 0,10 mg/kg/día.



4. Una vez que se han alcanzado los objetivos del tratamiento y se han mantenido durante 6 meses a 2 años, la dosis de estos debe reducirse lentamente a la dosis efectiva mínima. Los ajustes de dosis no deben hacerse con más frecuencia que cada 3-6 meses; por lo general, es necesario mantener cierta inmunosupresión durante muchos años, a veces de por vida.

**Tratamiento con inmunomoduladores de acción rápida:** plamaféresis o plasma exchange (PLEX) e inmunoglobulina intravenosa (IgIV), se deben utilizar oportunamente como tratamientos a corto plazo y en pacientes con miastenia gravis y signos potencialmente mortales, como insuficiencia respiratoria o disfagia; igualmente, en preparación para la cirugía en pacientes con disfunción significativa de músculos de origen bulbar; cuando se necesita una respuesta rápida al tratamiento; cuando otros medicamentos no son suficientemente efectivos y, antes de comenzar los corticoesteroides, y sí se consideran necesarios para prevenir o minimizar las exacerbaciones. La elección entre PLEX e IgIV depende de factores individuales del paciente (por ej. PLEX no se puede usar en pacientes con sepsis; mientras que, la IgIV no se puede usar en insuficiencia renal) y la disponibilidad de cada uno de ellos:

- PLEX e IgIV son supuestamente eficaces en el tratamiento de la miastenia gravis generalizada.
- La dosis de IgIV es 2 g/kg/día, por 2 a 5 días.
- La eficacia de IgIV es menos segura en la miastenia gravis leve o en la ocular.
- Puede ser más eficaz la IgIV en miastenia gravis con anti-Musk positivos.
- El uso de IgIV como terapia de mantenimiento puede considerarse para pacientes con miastenia refractaria o para aquellos en los que los agentes inmunosupresores están relativamente contraindicados.

### **Crisis miasténica**

Se define como debilidad grave con insuficiencia respiratoria que puede requerir la ventilación mecánica. Se estima que 1 de cada 5 pacientes con miastenia gravis presentará una crisis miasténica en el curso de su enfermedad. A menudo debido a factores desencadenantes como infecciones respiratorias, procedimientos quirúrgicos, inicio de dosis altas de corticoesteroides, disminución rápida de los inmunosupresores o exposición a fármacos que incrementan la debilidad muscular (aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclina, lidocaína, quinina, cloroquina, fenotiazina, fenitoína, litio, bloqueadores  $\beta$  y corticoesteroides). Durante estas crisis se puede indicar PLEX o IgIV humana.

### **Crisis colinérgica**

Los agentes anticolinesterasa, en dosis muy altas pueden producir intoxicación con efectos de tipo colinérgico muscarínicos o nicotínicos. **Muscarínicos:** cólico abdominal, sialorrea, lagrimeo, pupilas puntiformes, vómitos, diarrea, bradicardia, broncorrea y broncoespasmo y; **nicotínicos:** debilidad, fasciculaciones, parálisis de los músculos voluntarios, taquicardia e hipertensión arterial; se pueden confundir con una crisis miasténica. De ser una crisis colinérgica con una grave acción muscarínica, el tratamiento se basa en sulfato de atropina, 0,5 mg IV cada 5 minutos según la respuesta del paciente.

## Bibliografía

- Banks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis. A clinical-immunological update. *J neurol.* 2016; 263: 826-834.
- Bousquet P. Five Things to know about Myasthenia Gravis. *CMAJ.* 2018; 190: E 1141-1142.
- Evoli A, Alboini PE, Damato V, et al. Myasthenia Gravis with antibodies to MuSK. An update. *Ann NY Acad Sci.* 2018; 1412: 82-89.
- Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2570-2581.
- Gilhus NE; Tzartos S; Evoli A, et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primer.* 2019; 5(1): 30-37.
- Habib AA, Jazi GA, Mozaffar T. Update on immune-mediated therapies for Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve.* 2020; 62(5): 579-592.
- Koneczny R, Herbst R. Myasthenia Gravis Pathogenic effects of autoantibodies. *Neuromuscular architecture. Cells.* 2019; 8(7): 671-675.
- Lascano AM, Lalive PH. Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(1): 102712.
- Mantegazza R, Bernasconi P, Caval P. Myasthenia gravis: From autoantibodies to Therapy. *Curr Opin Neurol.* 2018; 31(5): 517-525.
- Martínez-Torre S, Gómez-Molinero, Martínez-Girón R. Puesta al día en Miastenia Gravis. *J Semergen.* 2018; 44: 351-354.
- Sanders DB, Wolf GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology.* 2016; 87: 419-425.
- Souto EB, Lima B, Campos JE, et al. Myasthenia Gravis: State of the art and new therapeutic strategies. *J Neuroimmunol.* 2019; 337: 453-459.
- Verschuuren J, Strijbos E, Vincent A. Neuromuscular junction disorders. *Handb Clin Neurol.* 2016; 133: 447-466.

## CAPÍTULO 33

# TEMBLORES

HILARIÓN ARAUJO-UNDA

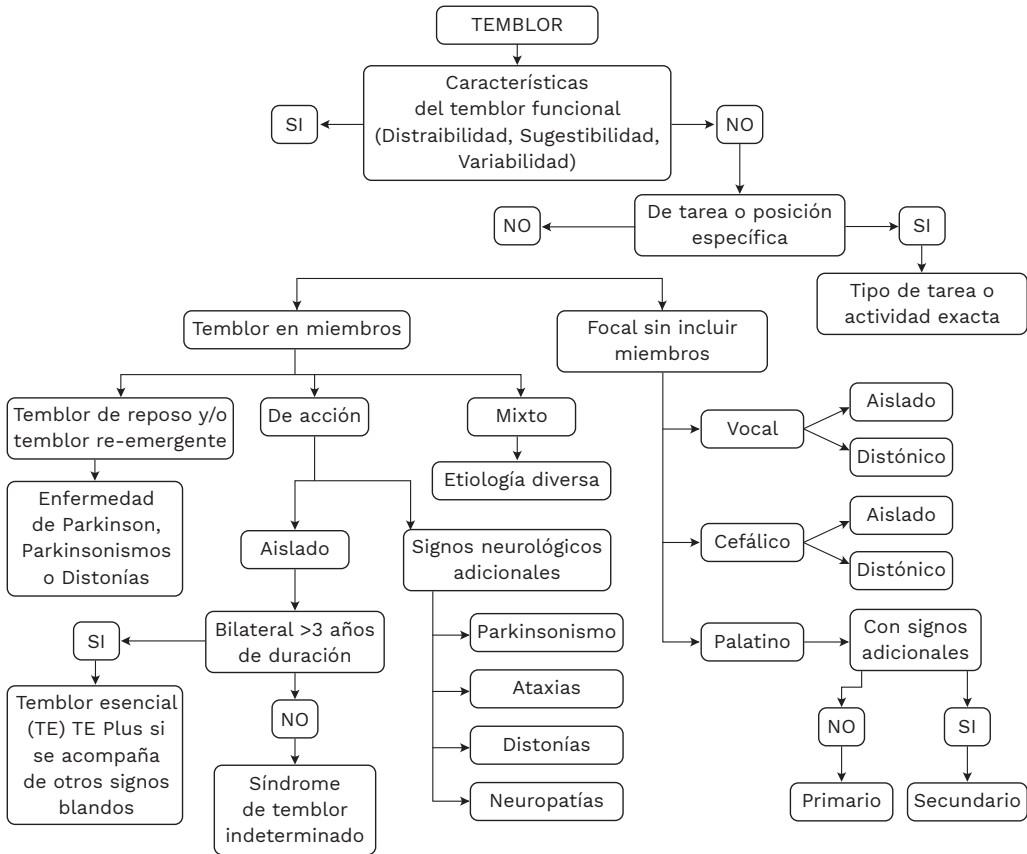
### INTRODUCCIÓN

Los temblores son trastornos motores caracterizados por movimientos oscilatorios rítmicos, alternantes e involuntarios de uno o más segmentos corporales. Se originan por contracciones musculares involuntarias alternantes o sincrónicas de músculos agonistas y antagonistas. Los temblores se clasifican según su etiología, la parte del cuerpo afectada, frecuencia, amplitud de la oscilación y según las circunstancias de aparición o momento clínico de presentación. En la última década, diversos avances en neurofisiología, neuroimagen y genética han derivado en nuevas clasificaciones, de las cuales la última en 2018 se basa en dos ejes: **Eje 1** fundamentado en aspectos relacionados con el interrogatorio, las características clínicas, signos neurológicos asociados y pruebas de laboratorio. **Eje 2** basado en la etiología, que incluye una nueva concepción del temblor esencial, una actualizada terminología que se refiere al temblor esencial con signos blandos neurológicos diferentes (temblor esencial *plus*) y un temblor indeterminado (**FIG. 38 y 39**).

En líneas generales todos los temblores tienden a desaparecer con el sueño y pueden afectar en forma aislada o en conjunto la cabeza (mandíbula, cara, lengua o paladar), la extremidad superior (hombros, codos, muñecas o dedos), tronco y extremidades inferiores (cadera, rodilla, tobillo o dedos). La frecuencia del temblor puede ser medida con un instrumento denominado acelerómetro, y se clasifica en alta (más de 7 Hz o ciclos por segundo); mediana (alrededor de 4 a 7 Hz) y baja (menos de 4 Hz). Cuando los temblores surgen como consecuencia de problemas del SNC se les llama centrales, como el temblor esencial o el cerebeloso, y cuando derivan de mecanismos fuera de él se les llama periféricos, como el relacionado con lesiones en los nervios periféricos, hipertiroidismo o el temblor fisiológico.

En la etiología de los temblores se involucran trastornos hereditarios o transmitidos por los genes, como el temblor esencial y la enfermedad de Wilson; afecciones degenerativas con lesiones estructurales y funcionales progresivas e irreversibles observados en las atrofas primarias cerebelosas o de múltiples áreas; idiopáticas, como la enfermedad de Parkinson; autoinmunes como la esclerosis múltiple y enfermedades metabólicas o endocrinas como el hipertiroidismo y el feocromocitoma. Existen temblores secundarios a enfermedades infecciosas, tumorales, traumáticas, vasculares, fármacos (uso o retirada de ellos), tóxicos y neuropatías periféricas. Otros temblores observados son el fisiológico (fatiga, estrés y ansiedad), ortostático, psicogénico, el rubral o de “Holmes” y el distónico.

**FIG. 38.** Tipos de temblor.



**FIG. 39.** Etiologías del temblor como manifestación principal.

- |   |   |
|---|---|
| <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <b>Neurodegenerativas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Parkinson</li> <li>• Temblor esencial</li> <li>• Síndrome corticobasal</li> <li>• Parálisis supranuclear progresiva</li> <li>• Atrofia de múltiples sistemas</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <b>Enfermedades Genéticas Mitocondriales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DYT24</li> <li>• Ataxia espinocerebelosa 12-40</li> <li>• Síndrome de Klinefelter</li> <li>• Síndrome frágil temblor ataxia</li> <li>• Temblor de mentón hereditario</li> <li>• Charcot-Marie-tooth</li> <li>• Enfermedad de Leigh's</li> <li>• Mutación mitocondrial gamma polimerasa</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px;"> <b>Enfermedades Metabólicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Wilson</li> <li>• Hipertiroidismo</li> </ul> </div> | <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <b>Drogas y Toxinas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feniroidina, valproato</li> <li>• β2Agonistas</li> <li>• Reemplazo de hormona tiroidea</li> <li>• Bloqueadores de receptores de dopamina</li> <li>• Litio</li> <li>• Amiodarona</li> <li>• Quimioterapia: tacrolimus, vincristina, cisplatino, methotrexate</li> <li>• Toxinas: mercurio, manganeso, arsénico, CO</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <b>Neuropatías</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charcot-Marie-tooth</li> <li>• Poliradiculopatía inflamatoria aguda y/o crónica</li> <li>• Neuropatía multifocal con bloqueo de conducción</li> <li>• Gammapatía monoclonal</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px;"> <b>Otras Causas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones ocupantes de espacio</li> <li>• Stroke en ganglios basales</li> <li>• Stroke en circuito cerebro-tálamo-corticales</li> </ul> </div> |
|---|---|

Una buena historia clínica del paciente, el perfil temporal del temblor, el registro de antecedentes familiares patológicos, hábitos psicobiológicos, factores de riesgo y la exclusión de procesos infecciosos o enfermedades sistémicas, orientan a la etiopatogenia del temblor. Desde el punto de vista clínico o circunstancia que desencadena el temblor, se describen los temblores de reposo, postural con la acción e intencional; en ciertas afecciones, los pacientes pueden exhibir un temblor mixto. Cuando el temblor se presenta durante acciones muy puntuales se le llama temblor de tarea específica, por ejemplo, con la escritura o al hablar.

## **TEMBLOR DE REPOSO**

Constituye el clásico temblor de reposo, observado en el síndrome parkinsoniano (enfermedad de Parkinson, parkinsonismos atípicos o secundarios). Se presenta en un segmento corporal sin activación voluntaria y sin resistencia contra la gravedad. Disminuye o desaparece momentáneamente cuando el paciente ejecuta un movimiento o mantiene una postura; es de mediana frecuencia (4 a 7 ciclos/seg), de mayor amplitud que el temblor de acción y se observa especialmente en la parte distal de los miembros. Es intermitente, de curso progresivo, asimétrico al inicio de la enfermedad, desaparece durante el sueño, empeora con la tensión emocional o la ansiedad. En las manos se nota una flexoextensión en los dedos índice y pulgar, como “haciendo píldoras”, movimientos alternos de pronación y supinación en manos; se evidencia durante la marcha, afecta con menos frecuencia la cabeza, la mandíbula y los labios. El parkinsonismo, además se asocia a bradicinesia o lentitud de los movimientos, reducción del braceo al caminar, rigidez muscular, voz monótona y apagada, facies poco expresiva e inestabilidad postural. El tratamiento de esta patología se describe en el capítulo correspondiente a enfermedad de Parkinson.

## **TEMBLOR POSTURAL**

Es el más frecuente de los trastornos del movimiento; se estima una prevalencia de 1% en la población general y hasta más del 4% en mayores de 40 años. El ejemplo clásico de esta forma de temblor es el temblor esencial.

### **Temblor esencial**

La base genética de la enfermedad es poco conocida; existe un patrón hereditario autosómico dominante y en el 60% de los casos hay una historia familiar de temblor esencial. Generalmente se inicia alrededor de los 45 años y afecta cualquier género y raza. Constituyen factores de peor pronóstico, el inicio en la edad avanzada, deterioro cognitivo y la presencia de signos cerebelosos leves. Solo un bajo porcentaje de estos pacientes solicita atención médica; sin embargo, lo impulsan a buscar ayuda profesional en caso de un eventual deterioro funcional con impacto estético o en las actividades de la vida diaria y laboral. Se ha demostrado un desequilibrio funcional en las conexiones de los circuitos cerebelosos, los núcleos olivares inferiores y la vía dento-rubro-talámica, como parte de un oscilador central que es modificado por estructuras periféricas. Estudios anatomopatológicos recientes señalan un proceso neurodegenerativo del cerebelo y sus conexiones, pérdida neuronal, gliosis, neuronas en torpedo e inclusiones parecidas a los cuerpos de Lewy. El temblor esencial aparece insidiosamente en el adulto, aunque puede iniciarse a cualquier edad (niñez, adolescencia e incluso en la vejez). Casi siempre afecta las

manos, aunque también puede comprometer la cabeza, cara, voz (trémula o caprina), tronco y rara vez los miembros inferiores. Se exacerba al pedirle al paciente que mantenga una postura (extender los dedos) o durante una acción (cinético), como escribir o abotonarse la camisa.

Debe pensarse en diagnósticos diferentes al temblor esencial, en particular cuando existe temblor unilateral con bradicinesia, rigidez o temblor en reposo (Parkinson); si existe alteración en la marcha (parkinsoniana, parética o cerebelosa); si hay temblor cefálico con distonía; si presenta temblor focal distónico; si aparece de modo súbito o rápido y si el paciente recibe medicamentos tremorigenos. Son factores agravantes del temblor postural las emociones fuertes (miedo, ira, estrés), fatiga física, hipoglucemia, tirotoxicosis, feocromocitoma y algunos fármacos como los broncodilatadores (agonistas  $\beta_2$ ), anticonvulsivantes (valproato de sodio), litio, neurolépticos típicos a atípicos, antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, té, café y chocolate.

La nueva clasificación contempla la terminología de *temblor esencial plus* en aquellos casos con otros signos neurológicos acompañantes llamados “blandos”.

#### **Criterios internacionales del diagnóstico (principales):**

1. Temblor postural bilateral de manos y antebrazos.
2. Ausencia de otros signos neurológicos (excepto rueda dentada).
3. Puede existir temblor cefálico pero sin distonía.

#### **Criterios internacionales del diagnóstico (secundarios):**

1. Más de 3 años de duración.
2. Historia familiar presente.
3. Mejoría con la ingestión de alcohol etílico.

### **Tratamiento**

Para el tratamiento del temblor esencial se han usado técnicas de *biofeedback* que han sido modestamente exitosas en casos leves. El uso de muñequeras o utensilios pesados en las manos durante ciertas actividades como escribir o comer, pueden reducir la amplitud del temblor. El tratamiento farmacológico del temblor postural consiste inicialmente en bloqueadores  $\beta_2$  periféricos como el propranolol, 10 a 20 mg/día VO (mañana y tarde) y titulado cada semana, hasta 320 mg diarios según respuesta. Están contraindicados en pacientes asmáticos, deprimidos, con insuficiencia cardíaca, diabéticos y con arteriopatía obstructiva; el metoprolol es útil cuando existen antecedentes de broncoespasmo. El temblor de la voz y el cefálico suelen ser refractarios al tratamiento. Una eficacia antitremorigena similar se logra con la primidona en las noches; con un mecanismo de acción desconocido, probablemente central, se debe titular dosis respuesta desde 25 mg/día VO hasta 250 mg/día; los efectos adversos transitorios son las náuseas, vómitos, mareos, ataxia, somnolencia y cefalea. Otras alternativas incluyen la gabapentina, de 300 a 2.400 mg/día, alprazolam, 0,75 a 2,75 mg/día, clonazepam desde 0,5 mg/día, preferiblemente en las noches. El topiramato ha mostrado efectividad a la dosis de 50 a 200 mg/día. El uso de la toxina botulínica o el manejo neuroquirúrgico mediante estimulación cerebral profunda o talamotomía (núcleo talámico ventral intermedio) se indica para casos seleccionados y refractarios a la terapéutica convencional.

## TEMBLOR INTENCIONAL

El temblor intencional es típicamente lento; en realidad es una fragmentación del movimiento, que impresiona como un temblor cuando el paciente ejecuta un movimiento; no está presente en el reposo, no se exagera al mantener cierta postura, pero se destaca por aumentar en amplitud durante la acción y más aún cuando se acerca al objetivo. Ocurre en lesiones de los hemisferios cerebelosos o en sus conexiones eferentes, por neoplasias, lesiones vasculares o esclerosis múltiple. Se puede acompañar de otras manifestaciones cerebelosas como dismetría, disartria, hipotonía, diplopía y ataxia de la marcha. El temblor intencional se explora con las clásicas pruebas de coordinación motora: dedo índice-nariz-dedo, dedo índice-lóbulo de la oreja-dedo, prueba de los vasos (vertiendo agua desde un vaso a otro de modo alternante varias veces) y con la escritura o dibujar un espiral. Existen otras enfermedades que cursan con temblor intencional, como la parálisis general progresiva, la degeneración hepatolenticular de Wilson y las ataxias espinocerebelosas. El tratamiento farmacológico del temblor cerebeloso no es tan exitoso. Se ha empleado el propranolol y, como alternativa, la isoniazida a la dosis de 600 a 1.200 mg VO diarios, asociada a la piridoxina; topiramato, 50 a 200 mg/día. La carbamazepina, 400 a 600 mg, reduce la amplitud del temblor. El manejo de la condición patológica subyacente es de primordial importancia.

## OTROS TEMBLORES

### Temblor por endocrinopatías

Se observa en el hipertiroidismo, crisis hipoglucémicas y feocromocitoma; es clásico un temblor postural y en menor grado durante una acción, bilateral, distal y simétrico. En la tirotoxicosis, el temblor es muy fino, rápido y regular, y por lo general se localiza en las manos; es bilateral, simétrico y se agrava con las emociones y el ejercicio; se acompaña de las manifestaciones clásicas del hipertiroidismo: nerviosismo, insomnio, taquicardia, bocio y exoftalmos. La manera más simple de investigar este temblor es invitando al paciente que extienda los brazos y manos; al colocar una hoja de papel sobre el dorso de las manos se producen unas oscilaciones que a veces no se captan a simple vista. En la hipoglucemia ocurren temblores que se acompañan de mareos, taquicardia y sudoración. En el feocromocitoma también se puede producir temblor por las descargas adrenérgicas asociado a elevación de las cifras tensionales y taquicardia. El control de estas afecciones resuelve el temblor.

### Temblor por intoxicaciones

Se observa con el uso de múltiples sustancias. En el alcoholismo crónico se produce un temblor postural y/o con la acción, a veces intencional, más manifiesto en las mañanas, que desaparece o disminuye notablemente con la ingesta de un “trago” de alcohol y, en ocasiones, con propranolol. Existen temblores en las intoxicaciones por nicotina, cafeína, cocaína y metales pesados (mercurio, plomo, antimonio, manganeso, oro y bismuto). Puede observarse como efecto adverso con el uso de ácido valproico, litio, difenilhidantoína, barbitúricos, antidepresivos, tranquilizantes, hormona tiroidea, adrenalina, broncodilatadores (teofilinas y adrenérgicos  $\beta_2$ ) y anfetaminas. En los pacientes que sobreviven a la intoxicación por monóxido de carbono se observan lesiones



cerebrales irreversibles que se manifiestan por la pérdida de la capacidad intelectual y un temblor de tipo parkinsoniano. Para el control del temblor inducido por medicamentos neurolépticos típicos y algunos atípicos se usa el clorhidrato de biperideno, 2 mg VO c/8 h y, obviamente, reducir la dosis o suspender la sustancia desencadenante. El uso prolongado de ciertos bloqueadores de calcio como la flunarizina y cinnarizina, pueden desencadenar temblor tipo parkinsoniano, por lo que deben ser retirados oportunamente y no usarlos por tiempo mayor a tres meses.

### **Temblor por neuropatía periférica**

Es de características similares al temblor esencial, pero distribuido en los segmentos afectados por la neuropatía. Se puede acompañar en el miembro afectado de trastornos sensitivos, cambios tróficos, debilidad e hiporreflexia osteotendinosa (miotática). Se observa en la diabetes mellitus, uremia, polirradiculoneuropatías y compresión de nervios periféricos. Mejora con bloqueadores  $\beta$ .

En resumen, si se trata de un temblor postural de grado leve y no incapacitante, no se deben indicar fármacos antitremorígenos. En caso de aparecer en circunstancias específicas se puede usar el propranolol o alprazolam tres horas antes del evento. Si el temblor discapacita o perturba se usa el propranolol o primidona según los antecedentes, o asociar propranolol más primidona. Añadir topiramato, gabapentina o alprazolam según el caso. Alternativas sin nivel de evidencia comprobado son levetiracetam, clonazepam y clonidina. Finalmente, ensayar toxina botulínica y, en última instancia, estimulación talámica profunda en casos seleccionados por equipos calificados.

### **Bibliografía**

- Bellows S, Jankovic J. Parkinsonism and tremor syndromes. *J Neurol Sci.* 2022 Feb 15; 433: 120018. doi: 10.1016/j.
- Bennett K, Diamond C, Hoeritzauer I, et al. A practical review of functional neurological disorder (FND) for the general physician. *Clin Med (Lond).* 2021 Jan; 21(1): 28-36. doi: 10.7861/clinmed.2020-0987.
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble R J, Hallet M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors from the task force on Tremor of the International Parkinson and Movements Disorders Society. *Mov Disord.* 2018; 33:75-87. doi:10.1002/mds.27121
- Borges V, Ballalai H. Temblor Esencial. En Micheli F, Luquin-Piudo M. *Movimientos Anormales. Clínica y terapéutica.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012: 271-283.
- Deuschl G, Becktepe JS, Dirx M, Haubenberger D. The clinical and electrophysiological investigation of tremor. *Clin Neurophysiol.* 2022 Apr; 136: 93-129.
- Elan D. Louis Treatment of Tremor. *Continuum. Movement Disorders. American Academy of Neurology.* 2007; 13(1): 58-68.
- Elias WJ, Shah BB. Tremor. *JAMA.* 2014 Mar 5; 311(9): 948-54.
- Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 884-887.
- Kamble N, Pal PK. Tremor syndromes: A review. *Neurol India.* 2018 Mar-Apr; 66(Supplement): S36-S47. doi: 10.4103/0028-3886.226440.
- López del Val L, Linazasoro G. Temblor. En *Parkinson y Discinesias. Abordaje diagnóstico y terapéutico.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012: 79-93.
- Louis ED, Bares M, Benito-Leon J, Fahn S, Frucht SJ, Jankovic J, et al. Essential tremor-plus: a controversial new concept. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 266-70. doi:10.1001/S1474-4422 (19) 30398-9
- Mitchell F, Brin Koller. Essential Tremor. *We Move.* 2008: 2-31.

- Pandey S, León JB, Kuo SH. Eds. (2021). Tremor Syndromes: Current Concepts and Future Perspectives. Lausanne: Frontiers Media SA. doi: 10.3389/978-2-88971-633-3.
- Rodger E, Günther D. Milestones in Tremor Research. Review. Movement Disorders. 2011; 26(6): 1096-1105.
- Schwingenschuh P, Espay AJ. Functional tremor. J Neurol Sci. 2022 Apr 15; 435: 120208. doi: 10.1016/j.jns.2022.120208.
- Sudarsky L. Trastornos del Movimiento. Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. En Manual de Terapéutica Neurológica de Samuels 8ª ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins Wolters Kluwer; 2011: 394-405.

## CAPÍTULO 34

# ENFERMEDAD DE PARKINSON Y SÍNDROME PARKINSONIANO

HILARIÓN ARAUJO-UNDA

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson idiopática (EP) constituye la patología más frecuente entre las que desarrollan el síndrome parkinsoniano o parkinsonismo; se caracteriza por un conjunto de manifestaciones (bradicinesia, temblor en reposo, rigidez muscular e inestabilidad postural), producidos esencialmente por lesiones de los ganglios basales. Algunas características clínicas adicionales e imagenológicas permiten establecer diferencias entre la EP y otros parkinsonismos que se originan por lesiones de naturaleza diversa y otras estructuras del SNC, o bien ser efecto adverso de medicamentos o sustancias tóxicas. La etiología del síndrome parkinsoniano incluye cuatro grupos:

1. **Primaria o idiopática:** enfermedad de Parkinson.
2. **Parkinsonismo secundario:** agentes infecciosos, drogas, tóxicos, enfermedad vascular cerebral, neoplasias, hidrocefalia y traumatismos.
3. **Parkinsonismo “plus”:** parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, atrofas multisistémicas (Shy Drager, degeneración estriatonigrica, atrofia olivopontocerebelosa), demencia de cuerpos de Lewy y complejo Parkinson-Demencia-ELA.
4. **Parkinsonismo heredodegenerativo:** enfermedad de Wilson, enfermedad de Huntington, calcificación de ganglios basales, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distonía-parkinsonismo y degeneraciones espinocerebelosas. Estos dos últimos grupos han recibido la denominación de parkinsonismos atípicos por incluir la presencia de otros signos neurológicos además de los comprendidos en el síndrome parkinsoniano clásico.

La EP es una afección neurológica degenerativa e idiopática del sistema extrapiramidal (ganglios basales) y sus conexiones. Abarca el 80% de los casos de parkinsonismo. Es producto de una interacción compleja de factores genéticos y epigenéticos (medioambientales) es de evolución insidiosa y progresiva, aparece generalmente después de los 50 años y predomina en el sexo masculino 3:2. Ocurre por la pérdida de neuronas pigmentadas de la *pars compacta* de la sustancia negra del mesencéfalo, las cuales producen dopamina que es liberada a las conexiones nigroestriadas; además, existe gliosis reactiva y presencia de cuerpos de Lewy, fundamentalmente

en el tronco encefálico. Se produce así un déficit en la concentración de dopamina en el cuerpo estriado y en sus proyecciones, que ocasiona un desequilibrio en el sistema dopamina-acetilcolina, con exceso relativo de esta última. Por otra parte, existe un aumento de las descargas inhibitorias del globo pálido sobre el tálamo, hecho que altera la función de la corteza motora primaria y del área motora suplementaria, dando origen a los síntomas motores clásicos de esta enfermedad.

Se han descrito seis estadios patológicos a lo largo de la enfermedad (Braak y cols.). Inicialmente, en los estadios 1 y 2 se afectan diversas estructuras del neuroeje como núcleo dorsal del vago, bulbo olfatorio, *locus coeruleus*, núcleos del rafe (sistema serotoninérgico) y núcleo gigantocelular, lo cual explica las manifestaciones premotoras o “presintomáticas” durante los primeros 10 años de la enfermedad. Posteriormente, durante la fase motora y de mayor complejidad sintomática en los estadios 3, 4, 5 y 6, se afectan la sustancia negra, amígdala, corteza entorrinal (sistema colinérgico), corteza mesocortical (sistema noradrenérgico), estriado ventral, región prefrontal, corteza sensorial, áreas asociativas y regiones corticales primarias. Dichas alteraciones explican las manifestaciones no motoras de la enfermedad, como las sensoriales, sensitivas, autonómicas, cognitivas, alteraciones del ciclo sueño vigilia y psicoafectivas, las cuales varían en cada paciente según el estadio de la enfermedad, y responden parcialmente o nada al tratamiento con levodopa, hecho que plantea afectación de otros sistemas de neurotransmisores como el de la serotonina y la noradrenalina.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Enfermedad de Parkinson

Los signos clínicos cardinales son motores (bradicinesia, rigidez muscular, temblor de reposo y alteración de los reflejos posturales) y síntomas no motores, que aparecen incluso en la fase presintomática.

**Bradicinesia e hipocinesia.** Se caracteriza por lentitud en el inicio y ejecución de los movimientos, especialmente los repetitivos; al principio es unilateral y luego bilateral, son de poca amplitud, disminuye el balanceo de los brazos al caminar, marcha a pasos cortos arrastrando los pies, exhibe micrografía, voz monótona e hipofonética, disartria, disfagia que lleva a sialorrea y facies de máscara (hipomimia). La persona demora más en la ejecución de todos los movimientos de un modo progresivo.

**Rigidez muscular.** Se manifiesta con una autopercepción de rigidez para moverse, existe aumento del tono durante la exploración de los movimientos pasivos de las articulaciones, más notorio en los segmentos distales de las extremidades, signo de la rueda dentada y rigidez en “tubo de plomo”, reflejo glabellar aumentado (signo de Meyerson), postura en semiflexión de los miembros superiores y del tronco. En estadios iniciales, cuando todavía no es muy evidente la rigidez en los miembros, puede practicarse una maniobra de activación, como la prueba dedo índice nariz o abrir y cerrar la mano del miembro contralateral al explorado; se logra evidenciar en este el signo de la rueda dentada. Una presentación precoz de rigidez axial con afectación de la mirada vertical e inestabilidad postural plantea un parkinsonismo atípico.

**Temblo de reposo.** Aparece en el 70% de los casos; inicialmente es asimétrico y luego en ambos lados, tiene aspecto de cuenta monedas (dedo pulgar oscila rítmicamente con el índice); se visualiza en estado de reposo y muy bien durante la marcha, aumenta de amplitud con la ansiedad, mejora de modo intermitente con la relajación y desaparece durante el sueño. Afecta con menor frecuencia labios, lengua, mentón y extremidades inferiores. En etapas avanzadas puede notarse también un temblor de acción postural, de grado variable.

**Alteración de reflejos posturales.** Se capta en estadios intermedios de la enfermedad, luego de varios años de evolución. Se hace evidente por pérdida del equilibrio o caídas del paciente. Durante la exploración clínica, con el paciente en bipedestación, y con pies discretamente separados se hace la prueba gentilmente con un pequeño empujón desde los hombros hacia atrás, con lo que se nota pérdida del equilibrio; también se aprecia por inestabilidad durante la marcha. Progresa con la enfermedad, se hace discapacitante y no debe ser explicada por compromiso visual, vestibular, cerebeloso o propioceptivo. Cuando la inestabilidad es precoz en el curso de la enfermedad, debe pensarse en un parkinsonismo atípico.

**Síntomas no motores.** Tienen gran importancia por aparecer en la fase premotora, ser progresivos y por el impacto sobre la calidad de vida del paciente y del grupo familiar. En la *esfera psicoafectiva destacan* falta de motivación o apatía, depresión, indiferencia, ansiedad, euforia, alucinaciones y pánico. Los *problemas cognitivos* incluyen deterioro de la memoria ejecutiva, y en la planificación, retardo en el inicio de conductas, fluidez verbal, alteraciones visoespaciales y reducción de la atención, y en estadios avanzados, un 20% de los casos presenta demencia. De igual manera, cuando la demencia es precoz debe pensarse en parkinsonismo atípico. *Síntomas sensoriales:* hiposmia, visión borrosa e hipometría leve, movimientos oculares sacádicos alterados e hipogeusia. *Síntomas sensitivos:* parestesias, dolores articulares, mialgias, piernas inquietas y calambres. *Síntomas musculoesqueléticos:* artralgias, mialgias, cifoescoliosis, camptocormia y distonías. *Síntomas disautonómicos:* seborrea, sialorrea, hiperhidrosis, ortostatismo (hipotensión arterial), disfunción eréctil, estreñimiento, urgencia miccional, edema en miembros, disfgia y trastornos del sueño. Una presentación precoz y grave de disautonomía sugiere un parkinsonismo atípico.

## Parkinsonismo secundario

El primero en frecuencia es el fármaco inducido por medicamentos que bloquean los receptores de la dopamina en el cuerpo estriado, como las neurolepticos típicos (fenotiazinas, haloperidol, pimozida y sulpiride, entre otros) y los atípicos, que, aunque con menor frecuencia, pueden producir parkinsonismos agudos o tardíos. Otro grupo que genera síntomas y que pueden ceder en uno a doce meses después de suspender la medicación, incluye reserpina, metoclopramida, bloqueadores de calcio (flunarizina y la cinarizina), antiepilépticos (valproato sódico y la fenitoína), antiarrítmicos como la amiodarona y algunos ansiolíticos y antidepressivos (buspirona, fluoxetina). Otra causa de parkinsonismo es la enfermedad vascular cerebral (enfermedad multiinfarto o encefalopatía vascular isquémica subcortical) o “parkinsonismo de la mitad inferior”, que se presenta en el adulto mayor con factores de riesgo vascular o con antecedente de ACV, signos piramidales u otros de focalidad neurológica. En estos puede haber poca respuesta a la levodopa o mejoría espontánea. Otros parkinsonismos secundarios ocurren por traumatismos

craneoencefálicos, neoplasias, hidrocefalia comunicante, calcificaciones de los ganglios basales por hipoparatiroidismo, infecciones (encefalitis epidémica, fiebre tifoidea y tífus), enfermedades de naturaleza inmune (lupus eritematoso sistémico, vasculitis y vacunas), intoxicaciones (plomo, manganeso, monóxido de carbono, compuestos de cianuro, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6,7-tetrahidropiridina (MPTP) y agentes herbicidas (paraquat) o plaguicidas. En las enfermedades degenerativas y las heredofamiliares se descubren familiares con padecimientos similares y/o manifestaciones neurológicas parkinsonianas acompañadas de otros signos neurológicos, tales como ataxia, distonía, piramidalismo, deformidad musculoesquelética, atrofia muscular, hiporreflexia miotática y corea.

En los parkinsonismos secundarios o debidos a degeneración de sistemas (parkinsonismo atípico o “plus”) y en los heredodegenerativos pueden existir algunos antecedentes y hallazgos en la exploración clínica según el caso, tales como exposición a fármacos parkinsongenéticos o signos clínicos de lesiones en el tracto corticoespinal, núcleos oculomotores, corteza cerebral frontal, parietotemporal o hipocampal, signos cerebelosos, núcleos autonómicos simpáticos o parasimpáticos y la formación reticular, los cuales dan lugar a diversidad de síntomas. Son criterios de consenso para la atrofia multisistémica probable presencia de incontinencia urinaria, disfunción eréctil o hipotensión ortostática, además del parkinsonismo con pobre respuesta a la levodopa o un síndrome cerebeloso acompañante. Otros signos de parkinsonismo atípico son la progresión rápida al deterioro, caídas precoces por inestabilidad, mioclonías, distonía en el cuello, falla en la mirada vertical, apraxia o pérdida de la sensibilidad cortical y demencia precoz.

## DIAGNÓSTICO

El primer paso consiste en la identificación del síndrome parkinsoniano. Los criterios diagnósticos universalmente aceptados del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido exigen la presencia de al menos dos de los signos cardinales: bradicinesia, rigidez, temblor de reposo y pérdida de los reflejos posturales. El segundo paso consiste en la exclusión de otras causas de parkinsonismo diferentes a la enfermedad de Parkinson. Es necesario plantear posibles etiopatogenias, parientes afectados por la enfermedad, exposición a fármacos o sustancias tóxicas, comorbilidades presentes y síntomas o signos atípicos. Hay que solicitar neuroimágenes como la TC y RM cerebral para excluir lesiones estructurales de parkinsonismo secundario o atípico. El tercer paso es la identificación de criterios clínicos: inicio unilateral de los síntomas y progresión luego al lado contralateral, respuesta a levodopa sostenida en el tiempo, aparición de discinesias o fluctuaciones motoras por el uso de levodopa. En líneas generales, el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es eminentemente clínico; no existen pruebas de laboratorio, imagenológicas o electrofisiológicas que confirmen esta patología. Identificar la enfermedad en sus fases iniciales no es fácil, ya que los síntomas al principio pueden ser equívocos, por lo que se requiere la participación de un especialista en movimientos anormales.

## TRATAMIENTO

Por ser una condición neurodegenerativa, la enfermedad de Parkinson aún no tiene tratamiento preventivo ni curativo. Con las medidas no farmacológicas, farmacológicas, quirúrgicas y

el manejo integral del paciente se intenta mejorar la calidad de vida y del grupo familiar. El tratamiento farmacológico aborda el manejo de los síntomas motores y no motores a través de la reposición del déficit dopaminérgico con levodopa y agentes dopaminérgicos. Por otra parte, existen estrategias farmacológicas orientados a la neuroprotección, fundamentalmente con selegilina y rasagilina.

### **Tratamiento no farmacológico**

Un programa regular y dirigido de medicina física y rehabilitación, terapia ocupacional, psicoterapia de apoyo, terapia de la comunicación, terapia con arte, orientación nutricional y dietética e inserción en grupos de apoyo mejoran el rendimiento en la medición de las escalas relacionadas con las actividades de la vida diaria, calidad de vida relacionada con la salud y nivel de independencia (UPDRS-III, Schwab-England, PDQ-39). Según el estadio clínico del paciente, los cuidados y medidas generales logran disminuir las complicaciones por caídas y mejorar los hábitos inadecuados de alimentación. Se deben evitar accidentes, traumas de cráneo, hematomas subdurales, fracturas de cadera y neumonías por broncoaspiración, principales causas de deterioro y fallecimiento de estos pacientes. Se deben destacar algunas de estas medidas:

1. Retirar alfombras, obstáculos y objetos que constituyan riesgos para caídas o traumas en las áreas de desplazamiento, domicilio o fuera de él.
2. Usar medidas de apoyo para deambular y en la sala de baño. Se deben evitar muebles y camas muy bajas por la dificultad del paciente para levantarse por sí mismo. Reducir la presencia de barreras arquitectónicas en los diversos escenarios de su vida diaria.
3. Preparar adecuadamente los alimentos en caso de disfagia y presencia de un cuidador formal cuando exista un grado mayor de dependencia.

### **Tratamiento farmacológico**

En la enfermedad de Parkinson o parkinsonismos atípicos es necesario insistir a los familiares y al paciente en que los medicamentos bien dirigidos mejoran el cuadro clínico y la calidad de vida. Es importante tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

1. No existe un tratamiento ideal y los medicamentos deben adaptarse a cada paciente según la edad de inicio, síntomas predominantes, comorbilidades y la factibilidad del cumplimiento regular.
2. Comenzar los medicamentos dopaminérgicos de forma individual, con dosis bajas, y aumentarlos progresivamente hasta alcanzar la dosis ideal con mínimos efectos adversos y adecuada funcionalidad del paciente. Los cambios a otros fármacos solo deben hacerse en caso de poca respuesta a la terapia inicial y/o empeoramiento de la enfermedad.
3. Evitar anticolinérgicos en pacientes mayores de 60 años o con deterioro cognitivo, estreñimiento grave, sequedad de boca, glaucoma o hiperplasia prostática grave.
4. Emplear anticolinérgicos o dopaminérgicos no ergóticos (pramipexol, ropinirol, piribidil) en pacientes más jóvenes con predominio del temblor.
5. Iniciar con selegilina o rasagilina, amantadina, pramipexol, rotigotina o piribidil en las formas acinetohipertónicas de adultos no mayores o con Parkinson de inicio temprano.
6. Iniciar levodopa, como medicamento de elección, en personas mayores. Siempre unida a un inhibidor de la *dopa-decarboxilasa* y, de ser posible, a un inhibidor de la COMT.



7. Al comenzar una combinación con el pramipexol u otro dopaminérgico, siempre se debe reducir progresivamente la dosis de levodopa.
8. La aparición de un estado de confusión mental en pacientes que reciben levodopa, amantadina, dopaminérgicos, anticolinérgicos o inhibidores de MAO B, obliga a evaluar el esquema terapéutico, descartar comorbilidades, reducir dosis o fármacos y, en caso de poca respuesta, considerar el uso transitorio de neurolépticos atípicos como la quetiapina.
9. Los antidepresivos contribuyen a la mejoría del trastorno del humor (común en estos pacientes). Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina ISRS no se deben usar con inhibidores de MAO-B o MAO-A por el riesgo del síndrome serotoninérgico.
10. La toxina botulínica podría ser de utilidad en algunas circunstancias, para sialorrea y distonía focal.

Los medicamentos empleados para la enfermedad de Parkinson pueden actuar por cuatro mecanismos: *aumentar los niveles de dopamina* (levodopa y los inhibidores de la COMT, como la entacapona); *estimular los receptores de la dopamina, o agonistas de la dopamina* (pramipexol, ropinirol, rotigotina, piribedil, apomorfina); *inhibir el metabolismo de la dopamina* (selegilina, rasagilina) y *bloquear la recaptación de la dopamina o anticolinérgicos* (amantadina, trihexifenidilo, biperideno, difenhidramina, prometazina y benzotropina).

**Levodopa y combinaciones** (levodopa/carbidopa) y (levodopa/carbidopa/entacapona). La levodopa es un precursor de la dopamina que tiene la facultad de traspasar la barrera hematoencefálica y almacenarse en el cuerpo estriado. En el 80% de los pacientes se obtiene una respuesta favorable con mejoría de la calidad y expectativa de vida, disminución de la rigidez, la acinesia y, en menor grado el temblor, la disfagia, la sialorrea y la inestabilidad postural. La levodopa es efectiva en la enfermedad de Parkinson y en menor grado para parkinsonismos atípicos y secundarios con excepción del farmacoinducido. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores selectivos de la MAO-A, simpaticomiméticos (adrenalina o sus derivados), neurolépticos como la fenotiazina; anestésicos como el ciclopropano y halotano; además, se debe evitar cuando existe glaucoma con ángulo estrecho. La asociación de la levodopa con un inhibidor periférico de la *dopa-decarboxilasa*, como la carbidopa o la benserazida y/o un inhibidor de la *catecol-orto-metil transferasa* (COMT) como entacapona, ha hecho posible reducir las dosis de levodopa sin disminuir su acción terapéutica y retardar o disminuir algunos efectos adversos a largo plazo como las fluctuaciones motoras (fenómeno de “on/off”). Los efectos adversos de la levodopa son náuseas, vómitos, arritmias cardíacas, hipotensión postural, confusión, alucinaciones, pesadillas, discinesias y exacerbación de la rigidez muscular “congelamiento”. Cuando se usa en dosis altas y a largo plazo se producen movimientos involuntarios anormales denominados discinesias, que pueden ser coreicos, distónicos, mioclónicos o balísticos; estos pueden involucrar la cara, extremidades, músculos axiales, abdominales y respiratorios; estas manifestaciones no siempre desaparecen al reducir la dosis del medicamento.

Las asociaciones frecuentemente empleadas son con la L-dopa, en la proporción de 50-200 mg, y la carbidopa de 12,5 mg a 50 mg. Las dosis de estas combinaciones se comienzan con una asociación que contenga 100 mg del componente L-dopa VO dos veces diarias, y luego se va aumentando semanalmente hasta alcanzar una adecuada dosis respuesta (buena funcionalidad

motora). A veces es necesario iniciar con dosis mínimas de levodopa e ir aumentando muy lentamente para evitar los efectos adversos frecuentes. Los alimentos proteicos interfieren con la absorción de la levodopa y su paso por la barrera hematoencefálica. Debe ajustarse dieta y horario según la respuesta obtenida.

**Inhibidores de la COMT.** Estos medicamentos inhiben la *catecol-Orto-metil-transferasa* (COMT), enzima que interviene en el metabolismo de la levodopa en la periferia, hecho que incrementa la disponibilidad terapéutica de la levodopa en el cerebro. Útil en fluctuaciones motores simples y se describe el retardo en la aparición de fluctuaciones motoras. El efecto adverso más notorio es aumento de intensidad y duración de las discinesias que mejoran al reducir la dosis de levodopa. La entacapona se indica mezclada con la levodopa y carbidopa en presentación de comprimidos compuestos; la dosis de entacapona por comprimido es de 200 mg (dosis máxima diaria 2.000 mg). Presentaciones de 50-100-150-200 mg de levodopa, 12,5-50-100 mg carbidopa y 200 mg de entacapona.

**Pramipexol.** Agonista dopaminérgico D2 y D3. Usado como monoterapia en la fase inicial de la enfermedad o complementario de la levodopa. Preferiblemente, no usarlo en el adulto mayor con deterioro cognitivo o conductual por pobre tolerancia y riesgo de ortostatismo. Se inicia 0,125 mg tres veces diarias con incrementos semanales, dosis respuesta, hasta 3 mg diarios. Ocasiona somnolencia diurna, hipotensión, edema en miembros inferiores, confusión, alucinaciones y juego compulsivo.

**Piribedil.** Es un agonista dopaminérgico D2 y D3 derivado de la piperazina y antagonista alfa-2 adrenérgico, útil en los estados iniciales de la enfermedad. Se usa a la dosis de 50 a 150 mg VO diarios, distribuidos en dos o tres tomas. Sus efectos secundarios más frecuentes son náuseas, mareos, ortostatismo en personas predispuestas y ludopatía como con otros agonistas dopaminérgicos.

**Apomorfina.** Agonista D1 y D2 no ergótico, potente y de vida media corta. Se usa a la dosis de 3 a 10 mg día SC (bolígrafo inyector o jeringa), como terapia de rescate en casos seleccionados con períodos “off” graves. Los efectos adversos más notorios son somnolencia, náuseas, vómitos, nódulos en sitios de inyección y tolerancia.

**Selegilina.** Es un inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B (*monoaminoxidasa B*), enzima que inhibe el metabolismo de la dopamina en el cerebro, por lo que aumenta su acción. Bloquea la recaptación de dopamina presináptica, reduce la formación de peróxidos e inhibe la apoptosis. Su principal efecto es la neuroprotección. No se debe combinar con inhibidores de la MAO-A. La selegilina tiene una excelente tolerancia y sus efectos adversos pueden ser insomnio, cefalea, sudoración y reacciones dopaminérgicas (alucinaciones, náuseas, vómitos e hipotensión postural). No debe usarse en pacientes con enfermedades cardiovasculares y úlcera péptica. Aumenta el efecto de la levodopa, razón por la que se puede combinar con ella y se recomienda desde el inicio. La dosis es de 5 mg VO una o dos veces al día en horario de la mañana o mediodía. La rasagilina se diferencia de la selegilina en que no se metaboliza a derivados anfetamínicos y mayores propiedades neuroprotectoras. No deben combinarse con ISRS ni con meperidina.

**Amantadina.** Antagonista de receptores de glutamato (NMDA), anticolinérgico, inhibe la recaptación de la dopamina y aumenta la concentración de esta en el neostriado. Útil en las fases iniciales para el temblor y en fases avanzadas para el control de las discinesias. Se puede asociar a la levodopa y tiene algunas reacciones adversas como náuseas, confusión, alucinaciones, *livedo reticularis*. La dosis habitual es de 100 a 300 mg VO al día distribuido en 2 o 3 tomas.

**Anticolinérgicos.** Producen una mejoría clínica de la rigidez y el temblor en un 20% de los pacientes jóvenes con enfermedad de Parkinson. Son anticolinérgicos de acción central y tienen la propiedad de bloquear la recaptación de la dopamina por las terminaciones nerviosas presinápticas, con lo que aumenta la actividad dopaminérgica. Amortiguan la sobreactividad de la acetilcolina, lo que produce grandes efectos parasimpaticolíticos, como visión borrosa, crisis en el glaucoma de ángulo cerrado, sequedad de la boca, somnolencia, alteraciones del sueño, pesadillas, confusión, alucinaciones, retención urinaria y constipación. Aunque no son tan eficaces como la levodopa, cuando se usan conjuntamente en jóvenes pueden tener un efecto terapéutico aditivo en cualquier etapa de la enfermedad. Deben evitarse en mayores de 65 años. Los más recomendados son:

- **Trihexifenidilo.** Es útil para el temblor. La dosis el primer día es de 0,5 a 1 mg VO dos veces al día, con aumento de 2 mg diarios hasta alcanzar una dosis total de 6 mg al día repartidos en 3 tomas.
- **Biperiden.** Se usa a la dosis de 1 mg VO dos veces diarias el primero y segundo día; luego 1 mg tres veces al día y aumentar progresivamente hasta alcanzar un máximo de 12 mg diarios en 14 días, repartidos en 3 a 4 tomas al día.
- **Difenhidramina y prometazina.** Son antihistamínicos con acción anticolinérgica y sedante, por lo que son útiles en pacientes agitados y con temblores importantes. La dosis es de 25 mg VO hora sueño.
- **Benzotropina.** Tiene el mismo mecanismo de acción, indicaciones y efectos adversos que trihexifenidil. La dosis es de 0,5 mg VO dos veces al día.

**Antidepresivos.** Los más usados son la amitriptilina e imipramina; estos tienen propiedades anticolinérgicas y no son recomendables en adultos mayores; la dosis es de 25 a 150 mg VO diarios repartidos en dos tomas o una sola vez en la noche. También se pueden emplear los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como fluoxetina, escitalopran y sertralina; la mirtazapina es de gran utilidad, especialmente si coexiste insomnio.

**Otros neuroprotectores.** La coenzima Q-10 (CoQ-10) a la dosis de 1.200 mg/día VO ha mejorado la puntuación de las escalas de actividades de la vida diaria.

## Tratamiento de los síntomas no motores

Es pertinente mencionar la frecuencia de hipotensión postural de naturaleza mixta (por la enfermedad y los medicamentos), en caso de presentarse, debe optimizarse la dosis de la terapia dopaminérgica, reducir la dosis de los hipotensores, suspender los inhibidores de MAO-B, uso de medias elásticas y eventual empleo de midodrina (2,5 mg tres veces al día). En caso de urgencia miccional o incontinencia se requiere evaluación urodinámica y considerar con prudencia y observación los anticolinérgicos por el riesgo de confusión mental en los pacientes.

El estreñimiento, muy común en estos enfermos, requiere cambios dietéticos con alimentos ricos en fibra, abundantes frutas, líquidos y laxantes. La sialorrea, ocasionada por la disfagia, se maneja con toxina botulínica intraparotídea o submaxilar, o gotas de colirio de atropina al 1% 3 gotas sublinguales dos veces al día.

## Tratamiento quirúrgico

La cirugía estereotáxica no ablativa consiste en la estimulación cerebral profunda (DBS), introducida en 1987 para el tratamiento del temblor en pacientes con enfermedad de Parkinson. DBS del globo pálido interno y del núcleo subtalámico mejora los síntomas del paciente con enfermedad de Parkinson idiopática; la edad avanzada, disartria y deterioro cognitivo son limitantes para este procedimiento. La estimulación del núcleo ventral intermedio del tálamo se usa para el temblor de la enfermedad de Parkinson; también es una opción para las fluctuaciones motoras complejas y las discinesias refractarias. Otra alternativa es la destrucción del tálamo (núcleo ventrolateral) o el globo pálido con crioterapia o electrocoagulación, lo cual reduce la hipertonía y el temblor del lado opuesto, pero la acinesia no mejora e inclusive empeora y puede ocasionar complicaciones irreversibles. Los casos para cirugía deben ser sometidos a criterios muy estrictos de selección, bajo técnicas estandarizadas y manejados por neurocirujanos expertos bajo monitoreo neurofisiológico. Los implantes celulares están actualmente en evaluación y experimentación.

## Bibliografía

- Armstrong M J, Michael S, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease. A Review. *JAMA*. 2020; 323(6): 548-560.
- Chinnapongse R, Gullo K, et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of Sialorrea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. *Movement Disorders*. 2012; 27(2): 219-226.
- Fasano A, Fung VSC, Lopiano L, et al. Characterizing advanced Parkinson's disease: OBSERVE-PD Observational study results of 2615 patients. *BMC Neurol*. 2019 Apr 2; 19(1): 50-59.
- Hattori N, Takeda A, Takeda S. Long-term safety and efficacy of adjunctive rasagiline in levodopa-treated Japanese patients with parkinson's disease. *J Neural Transm (vienna)*. 2019; 126(3): 289-297.
- Jankovic J & Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders. Fifth edition, 2007. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Philadelphia.
- Lang AE. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Movement Disorders*. 2011; 26(5): 775-783.
- López del Val, Linazasoro C. Parkinson y discinesias. Abordaje diagnóstico y terapéutico. 1ª ed. Editorial Médica Panamericana, S.A. 2012 Madrid, España.
- Micheli F, Luquin-Piudo M. Movimientos anormales. Clínica y terapéutica. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial S.A.C.FMédica Panamericana. 2012 Buenos Aires, Argentina.
- Poewe W, Bergmann L, Kukreja P, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel monotherapy: GLORIA registry demographics, efficacy, and safety. *J Parkinsons Dis*. 2019; 9(3): 531-541.
- Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ*. 2016; 188(16): 1157-1165.
- Saad M, Okun M. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Continuum: Lifelong Learning Neurol*. 2007; 13(1): 39-57.
- Zesiewicz TA, RA Hauser. Medical treatment of motor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Continuum. Movement Disorders*. 2007; 13(1).

## CAPÍTULO 35

# TRASTORNO MENTAL Y DEL COMPORTAMIENTO DEBIDO AL CONSUMO DE ALCOHOL

PEDRO DELGADO-MACHADO, MARÍA ALEJANDRA PULIDO-FEBRES,  
ADALGIS DÁVILA

### INTRODUCCIÓN

Los trastornos mentales y del comportamiento debido al consumo de alcohol (TMCCA) son un grupo de alteraciones médico-psiquiátricas relacionadas con el abuso del alcohol. El médico no psiquiatra en áreas como la sala de emergencia o el consultorio debe reconocer estos trastornos, determinar su significación clínica y establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades asociadas al exceso de alcohol, cuyo abordaje terapéutico es distinto. Aunque el motivo de consulta con el médico puede ser por el abuso del alcohol, en muchos casos es por causas médicas relacionadas con sus efectos tóxicos. Según Delgado-Machado, el 58,18% de los pacientes valorados positivamente con el AUDIT-C para el diagnóstico de TMCCA son pasados por alto por los médicos, quienes evalúan otras condiciones, en la mayoría relacionadas con el abuso del alcohol.

La CIE-11 (2022) clasifica y describe los TMCCA, sus manifestaciones clínicas y factores relacionados con su presentación. En la dependencia del alcohol, denominada usualmente alcoholismo, los pacientes tienden a negar su enfermedad, y generalmente consultan por consecuencias médicas como gastritis alcohólica, alteraciones hepáticas y pancreáticas. Con frecuencia es la familia o el entorno social del alcohólico los que inicialmente hacen el diagnóstico y promueven su atención médica. La magnitud de los problemas médicos, familiares y sociales provocados por el consumo excesivo de bebidas alcohólicas está relacionada estrechamente con las primeras causas de morbimortalidad en la población adulta general, como accidentes de tránsito, suicidios, homicidios y cirrosis hepática, entre otros.

Los TMCCA se presentan en el adulto, sin embargo, la edad de inicio del consumo de alcohol en la actualidad es en la adolescencia temprana. Los grupos etarios de más alto riesgo son de 16 a 24 y de 45 a 64 años. El patrón de abuso de alcohol los fines de semana por jóvenes es una práctica muy frecuente y se presentan problemas como riñas, accidentes de tránsito, embarazo precoz, entre otros que complican su abuso; además, es cada vez más frecuente el

uso conjunto con psicofármacos o drogas ilícitas. En la cultura occidental, la dependencia al alcohol prevalece en hombres, aunque en los últimos años este trastorno ha aumentado en las mujeres. Estudios recientes indican que un 10% de la población adulta presenta dependencia al alcohol y un 20% consume alcohol en forma excesiva (18% en los varones y 2% en las mujeres) y presentan algún tipo de trastorno vinculado a su uso. El CIE11 establece las categorías diagnósticas ligadas al uso o abuso del alcohol. Se describirán las que se pueden encontrar con más frecuencia en la clínica.

## **TRASTORNOS MENTALES Y DEL COMPORTAMIENTO DEBIDO AL CONSUMO DE ALCOHOL (CIE11)**

- 6C40 Trastornos debidos al consumo de alcohol.
- 6C40.0 Episodio de consumo nocivo de alcohol.
- 6C40.1 Patrón nocivo de consumo de alcohol.
- 6C40.2 Dependencia del alcohol.
- 6C40.3 Intoxicación por alcohol.
- 6C40.4 Síndrome de abstinencia por el alcohol.
- 6C40.5 *Delirium* inducido por el consumo de alcohol.
- 6C40.6 Trastorno psicótico inducido por el consumo de alcohol.
- 6C40.7 Ciertos trastornos mentales o del comportamiento especificados inducidos por el alcohol.
- 6C40.Y Otros trastornos especificados debidos al consumo de alcohol.
- 6C40.Z Trastornos debidos al consumo de alcohol, sin especificación.

### **6C40 Trastornos debidos al consumo de alcohol**

El alcohol etílico o etanol es un compuesto embriagador producido por la fermentación de azúcares generalmente de frutas, cereales y verduras, con o sin destilación posterior. Sus concentraciones oscilan entre el 1,5% y el 60%. El alcohol es predominantemente un depresor del SNC. Además de producir la intoxicación aguda, tiene propiedades de generar dependencia en algunas personas y abstinencia cuando se reduce o suspende súbitamente su consumo. A diferencia de la mayoría de otras sustancias, la eliminación del alcohol del organismo se produce a un ritmo constante, de modo que su depuración sigue un curso lineal en lugar de logarítmico. El alcohol está implicado en daños que afectan la mayoría de los órganos y sistemas del cuerpo (cirrosis hepática, cáncer gastrointestinal, pancreatitis, entre otros). Se describe el episodio y el patrón de uso nocivo de alcohol y se reconocen varios trastornos mentales inducidos por el alcohol y otras formas de deterioro neurocognitivo.

El alcohol etílico es el único alcohol que puede ser ingerido sin consecuencias tóxicas a diferencia de los demás alcoholes, que son tóxicos o fatales incluso a pequeñas dosis. El etanol es la base de las bebidas alcohólicas, acompañan la vida social y desempeñan un factor socializador, hasta en ceremonias religiosas de varias culturas del mundo. Tienen un efecto euforizante a pequeñas dosis, aunque a dosis mayores su efecto es depresor del SNC. La mayoría de los países regulan la producción, venta y el consumo a ciertas edades; sin embargo, estas limitaciones suelen ser burladas, las más de las veces.

La cantidad de alcohol en estas bebidas se mide usualmente por el volumen que contenga de este. El alcohol contenido en las bebidas alcohólicas se mide por grados Gay Lussac y se habla del volumen de alcohol sobre el total del líquido, es decir, que si tenemos una bebida contentiva de 15% de alcohol (o 15°), significa que solo el 15% es alcohol del 100% del producto. La alcoholemia es el nivel de etanol en la sangre total, se expresa en mg de etanol/100 mL de sangre total, o sea mg% o g/L, 0,31 a 0,79 g/L, se considera que la persona está bajo la influencia de alcohol, con 0,8 g/L o más, se considera que el individuo se encuentra en estado de ebriedad.

Los trastornos debido al consumo de alcohol hacen referencia a los cuadros clínicos que se presentan por su consumo excesivo, sea este puntual o único que produce síntomas o, consumo excesivo por rachas de consumo o consumo excesivo habitual.

Las consecuencias clínicas del consumo excesivo de alcohol pueden deberse a su efecto tóxico o las de orden médico que puede generar en el organismo. Se analizarán las condiciones clínicas más frecuentes y serán descritas por grados de complejidad o gravedad. Algunos son de manejo directo por el médico general, otros por el internista no psiquiatra y, por último, por el psiquiatra (adicciónólogo).

### **6C40.0 Episodio de consumo nocivo de alcohol**

Se trata de un episodio único de consumo de alcohol que ha causado daño a la salud física o mental de la persona o ha provocado un comportamiento que daña la salud de otras personas; puede ser tan grave que trae consecuencias legales.

El daño del individuo ocurre debido a uno o varios de los siguientes elementos: 1) comportamiento relacionado con la intoxicación; 2) efectos tóxicos directos sobre los órganos y sistemas o 3) mecanismo perjudicial de administración. El daño a la salud de otras personas incluye cualquier forma de daño físico, inclusive un traumatismo, o daño mental que sea directamente solo atribuible al comportamiento por intoxicación de alcohol de la persona enferma.

Es usualmente de presentación aparatosa, y consecuencias evidentes. Aunque es un episodio único, puede dañar la salud física de quien lo consume; por ej., traumatismos por accidentes o sufrir agresión sexual tipo violación. También puede cursar con manifestaciones de salud mental, *delirium*, psicosis con pérdida de la realidad, alucinaciones y delirios, trastornos del estado de ánimo como manía o depresión o síntomas de ansiedad aguda, como un episodio de pánico. Estos enfermos pueden tener una susceptibilidad que se expresa con la ingesta del alcohol; por ello es importante hacer consciente a la persona de ello y mantener un control luego del episodio, pues aún en ausencia del alcohol pueden repetir los síntomas transitoriamente o pueden ser el comienzo de un trastorno en evolución. Sin embargo, la mayoría de los casos ceden con la desintoxicación, aunque pueden requerir el uso de antipsicóticos o ansiolíticos en el caso de psicosis o crisis de ansiedad.

### **6C40.1 Patrón nocivo de consumo de alcohol**

Citando el texto de la CIE11, se tiene que: “Se trata de un patrón de consumo de alcohol que ha causado daños a la salud física o mental de una persona o que ha tenido como resultado un comportamiento que puede dañar la salud de otras personas. El patrón de consumo de alcohol es evidente durante un período de al menos 12 meses si el consumo es episódico o al menos un



mes si es continuo. El daño a la salud del individuo ocurre debido a uno o varios de los siguientes elementos: 1) comportamiento relacionado con la intoxicación; 2) efectos tóxicos directos o secundarios sobre los órganos y sistemas corporales o 3) vía perjudicial de administración. El daño a la salud de los demás incluye cualquier forma de daño físico, incluidos los traumatismos, o de trastorno mental que sea directamente atribuible al comportamiento relacionado con la intoxicación por alcohol por parte de la persona a la que se aplica el diagnóstico de patrón de consumo nocivo de alcohol” (CIE 11).

A diferencia del cuadro anterior, desencadenado tras un consumo único abusivo, en este caso se trata de una conducta repetida de abuso de alcohol que se convierte en un patrón de abuso. No es usual que el paciente llegue a la consulta bajo los efectos del alcohol, sino que más bien es traído por un familiar o persona cercana debido a las consecuencias del mismo. Durante el interrogatorio, al médico no especialista se le recomienda explorar este tipo de patrón de consumo de alcohol, pues es la manera usual en que se puede hacer el diagnóstico de estos casos ya que no se intoxican diariamente como ocurre con la dependencia al alcohol, sino que el cuadro clínico ocurre periódicamente. Los episodios de abuso ocurren con una frecuencia variable (semanas o meses de intermitencia) y pueden extenderse por uno o más días (rachas de consumo). Entre un consumo y otro, el paciente puede ser perfectamente funcional, incluso puede consumir alcohol en forma racional. Explorando en detalle los episodios pueden encontrarse situaciones disparadoras que se repiten, incluso un conjunto de situaciones que al juntarse, precipitan el episodio. Es frecuente detectar que el paciente durante el episodio o la racha comience a consumir en forma controlada, pero las circunstancias lo pueden llevar a continuar el consumo y de allí en adelante el paciente ya no se puede controlar. Es posible que el paciente, aunque refiera el patrón repetido de abuso de alcohol, niegue que pudiese constituir un problema o lo minimice. El consumo de alcohol con bastante frecuencia se acompaña del uso de tabaco o de sustancias ilícitas como la cocaína. Durante las rechas de consumo puede haber vida sexual promiscua. Lo recomendable, si se identifica el patrón, es que el médico haga psicoeducación con el paciente para hacerle entender que se trata de un trastorno que amerita intervención especializada.

Las consecuencias psicosociales de este patrón de consumo hacen recomendable que el médico reciba al paciente en la consulta acompañado con su pareja o familiar cercano para conocer su opinión sobre el hábito alcohólico del paciente y se evalúe el impacto en el medio ambiente sociofamiliar cercano. Luego de obtener el consentimiento del paciente, debe referirlo a un psiquiatra preferiblemente especialista en adicciones. La pareja o familia que acompaña a estos pacientes por lo general requiere entrenamiento para aprender a manejar el problema con el paciente. El rol del médico en estos casos no es solo hacer el diagnóstico, sino hacer consciente al enfermo que padece de un trastorno médico que requiere asistencia. Muchos médicos desestiman la importancia clínica de estos casos y los dejan a su libre evolución, lo que puede traer consecuencias médicas al paciente y problemas crecientes en el entorno sociofamiliar.

## **6C40.2 Dependencia del alcohol**

La dependencia del alcohol es un trastorno de la regulación del consumo de alcohol que surge de su uso repetido o continuo. Los rasgos característicos son un fuerte impulso interno para

consumir alcohol, incapacidad para detenerlo una vez iniciado, aumento de la prioridad al consumo sobre otras actividades y la persistencia del consumo, a pesar del daño o las consecuencias negativas que ello produce. Son acompañadas de una sensación subjetiva de necesidad de consumir alcohol. Otras características de esta dependencia también pueden estar presentes como tolerancia a los efectos del alcohol, síntomas de abstinencia después del cese o la reducción del alcohol y el consumo repetido de alcohol o sustancias similares para aliviar los síntomas de abstinencia. Las características de la dependencia suelen ser evidentes en un período de al menos 12 meses, pero el diagnóstico puede hacerse si el consumo de alcohol es continuo (diario o casi diario) durante al menos 3 meses.

Generalmente hay una predisposición constitucional con fuerte influencia genética que se demuestra por el antecedente familiar de alcoholismo. Existe un inicio temprano, progresión rápida y aumento en el consumo de alcohol. Puede ser funcional durante un tiempo, pero por lo general se deteriora su funcionamiento como persona en la medida que se desarrolla la necesidad de consumir cada vez una mayor cantidad y concentración de alcohol para obtener el efecto deseado. El paciente comienza el consumo desde la mañana para controlar temblores o malestar general, que solo se alivian con el consumo; para funcionar social o laboralmente requiere consumir alcohol. Es frecuente que se acompañe de abuso tabáquico mientras consume alcohol y también puede paralelamente abusar de sustancias ilícitas.

Las consecuencias sobre la vida familiar, laboral o académica son notables. El consumo es público y notorio en la mayoría de los casos, aunque en algunos ocurre en forma encubierta en la casa o ambientes restringidos. Este tipo de consumo encubierto sucede sobre todo en mujeres dependientes, pues hay intolerancia social con el abuso de alcohol en mujeres, lo que las obliga a esconder el problema que contrasta respecto a los hombres a quienes, aunque se tornen disruptivos, se les tolera más. Son pacientes que tienden a juntarse con otros que comparten el mismo problema. Difícilmente este tipo de paciente acude voluntariamente al médico. Puede que consulte por alguna complicación médica, por lo que es importante que el médico interroge sobre el patrón de consumo en estos individuos. La bebida de elección generalmente progresa de bebidas de bajo contenido alcohólico como la cerveza, a bebidas de alto contenido como el ron o el *whisky*. La calidad de la bebida usualmente va deteriorándose por limitaciones económicas, ya que los pacientes progresan hacia la improductividad. La dependencia al cigarrillo es muy común en estos pacientes y un porcentaje importante lo combina con el uso de estimulantes del SNC dado que su efecto antagoniza la acción del alcohol, que es depresor del SNC. Ello les permite beber mayor cantidad de alcohol sin embriagarse. Es un trastorno que se caracteriza por ser crónico (por lo general de años), recidivante y deteriorante, pues menoscaba la salud física, mental, así como la vida laboral, social o familiar. El pronóstico depende de la conciencia de estar enfermo, de la motivación a recibir ayuda, y tratarse.

La dependencia alcohólica requiere un programa de rehabilitación completa que comienza con la desintoxicación. Cerca del 50% de estos pacientes tienen trastornos psiquiátricos de base como ansiedad, trastornos afectivos y de personalidad. Responden bien al tratamiento con un programa integral formado por un equipo multidisciplinario, con duración mayor de un año (hospitalizados o no) y con programas de apoyo como Alcohólicos Anónimos (combinación muy efectiva).

### 6C40.3 Intoxicación por alcohol

La intoxicación por alcohol es una condición transitoria, clínicamente significativa que se desarrolla a causa del consumo de alcohol y se caracteriza por alteraciones de la consciencia, cognición, percepción, afecto, comportamiento y coordinación. Estas alteraciones son causadas por los efectos farmacológicos conocidos del alcohol y su intensidad está estrechamente relacionada con la cantidad de alcohol consumida o su nivel de tolerancia. Son de tiempo limitado y disminuyen a medida que se elimina el alcohol. Las características clínicas incluyen atención deficiente, comportamiento inapropiado o agresivo, labilidad del estado de ánimo y de las emociones, deterioro del juicio, mala coordinación, marcha inestable, nistagmo y dificultad para hablar (disartria). Con niveles más altos de intoxicación, puede ocurrir estupor y coma. La intoxicación por alcohol puede facilitar la ideación y el comportamiento suicida. Este cuadro es lo que comúnmente se llama “borrachera”, es transitorio, ocurre mientras dure la intoxicación y generalmente evoluciona satisfactoriamente en poco tiempo. Puede ser leve, moderada o grave; en este último caso el paciente puede caer en estupor o coma por la depresión del SNC.

Tras la ingestión de alcohol se producen en corto plazo, una serie de efectos o síntomas, dependientes de la dosis ingerida y de factores individuales.

1. **Fase de euforia y excitación.** Tasa de alcoholemia (0,5 g/L). Se caracteriza por locuacidad, euforia, desinhibición y conducta impulsiva.
2. **Intoxicación.** Progresivamente se afecta el SNC. Se pierde la capacidad de coordinar los movimientos, lo cual produce desequilibrio en la marcha.
3. **Fase hipnótica o de confusión.** Alcoholemia (2 g/L). Se presenta irritabilidad, náuseas, vómitos, cefalea, agitación, somnolencia, disartria, ataxia y dismetría.
4. **Fase anestésica o de estupor y coma.** Tasa de alcoholemia (3 g/L). Lenguaje incoherente, disminución marcada del nivel de consciencia (obnubilación y coma) y del tono muscular, incontinencia de esfínteres y dificultad respiratoria.
5. **Fase bulbar o inminencia de muerte.** Tasa de alcoholemia (5 g/L). Inhibición del centro respiratorio, *shock* cardiovascular, paro cardiorrespiratorio y muerte.

Cuando se ingieren dosis elevadas de productos con alta concentración de alcohol, se mezclan bebidas alcohólicas de diferente concentración y variedad o, la persona tiene una sensibilidad alta para el alcohol, la conducta puede ser inicialmente desinhibida y a veces agresiva y a medida que progresa la intoxicación se expresan síntomas de depresión del SNC con somnolencia o estupor. La primera fase, desinhibida puede presentar conductas riesgosas (desinhibición sexual, agresividad o euforia); en la segunda etapa, la persona más bien tiende a aplacarse y cae en somnolencia que puede progresar al estupor. En la primera fase se sugiere forzar la diuresis por vía oral o parenteral si es necesario, hidratación parenteral y contener al paciente con medidas farmacológicas o mecánicas. En la segunda fase más bien se indican estimulantes tipo cafeína, hidratación y vigilancia del nivel de consciencia. Si el paciente está profundamente estuporoso o en coma, además de la hidratación, se debe vigilar el riesgo de depresión respiratoria o vómitos con aspiración de geras y el tratamiento del coma en UCI.

No toda intoxicación por alcohol implica un problema crónico, pues puede ser un episodio aislado y pasajero si bien todos los TMCCA presentan este cuadro a lo largo de su historia.

Pueden ser pocos tales episodios, pero muy aparatosos desde el punto de vista clínico y otros repetidos o sistemáticos. En estos casos se debe sospechar trastornos de naturaleza crónica. A pesar que la tolerancia cultural de los excesos de alcohol ha crecido en muchos ámbitos y la intoxicación por alcohol, sobre todo en hombres, se “formaliza socialmente”, es una tarea del clínico realizar el tamizaje adecuado de la presencia del trastorno que pueden comprometer la salud física, mental o provocar alteraciones importantes en la vida social, laboral, académica y sobre todo familiar.

La intoxicación por alcohol está presente en todos los trastornos que se describen a continuación, y tienen un carácter clínico de gravedad creciente.

#### **6C40.4 Síndrome de abstinencia del alcohol**

El síndrome de abstinencia de alcohol es un conjunto, clínicamente significativo, de síntomas, comportamientos o características fisiológicas que varían en grado de intensidad y duración, y que se producen al cesar o reducir el consumo de alcohol en personas que han desarrollado dependencia o han consumido alcohol durante un período prolongado o en grandes cantidades. Las características de presentación de la abstinencia de alcohol es su aparición de 12 a 48 horas de la suspensión del mismo. Se puede iniciar con distracción, hiperactividad autónoma (taquicardia, hipertensión arterial, sudoración), aumento del temblor en las manos, náuseas o vómitos, insomnio, ansiedad, agitación psicomotora, estado de ánimo deprimido o disfórico, ilusiones o alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias. Con menos frecuencia, la abstinencia se asocia a convulsiones tónico-clónicas generalizadas. El estado de abstinencia puede progresar a una forma muy grave de *delirium*, caracterizado por confusión y desorientación, delirios y alucinaciones visuales, táctiles o auditivas prolongadas. En tales casos, también se debe asignar un diagnóstico separado de *delirium* inducido por el alcohol. Se debe a que el SNC, habituado a la presencia de una sustancia depresora como el alcohol, responde ante la ausencia del mismo con un cuadro tipo “rebote” de hiperactividad autónoma y motora que puede llegar a ser grave.

El tratamiento con medicamentos es a base de sedantes (benzodiazepinas) a fin de aplacar los síntomas. El diazepam, en dosis crecientes según la respuesta, es un medicamento de primera elección, no solo por su efecto sedante sino anticonvulsivante, adicional a otras medidas médicas y psiquiátricas. La duración del tratamiento es de días a semanas. Se deben mantener las dosis de sedantes y disminuirlas progresivamente por el riesgo de convulsiones. Una vez dominado el cuadro agudo, lo pertinente es referir al paciente al psiquiatra o adiccionólogo.

#### **6C40.5 *Delirium* inducido por el consumo de alcohol**

El *delirium* inducido por el alcohol se caracteriza por una perturbación aguda de la atención y consciencia con características específicas del *delirium*. Se desarrolla durante o poco después del consumo de alcohol, la intoxicación, o la abstinencia. Se caracteriza por la alteración de la consciencia, trastornos de la atención, desorientación, alucinaciones vívidas e ilusiones visuales, insomnio, delirios, agitación, temblor y, síntomas por la abstinencia del alcohol. En algunos casos, puede progresar a una forma muy grave de delirio inducido por el alcohol. Se trata de un cuadro más grave que el de la abstinencia alcohólica, con compromiso de la consciencia y síntomas de *delirium*. Se le da el nombre de *delirium tremens* en caso que se acompañe de

temblores o convulsiones. Ocurre en pacientes con larga historia de consumo de alcohol y casi siempre con la presencia de complicaciones médicas producto del mismo. Puede comprometer la vida del paciente y requiere además del diazepam, el uso de antipsicóticos e intervención médica más incisiva, según el caso.

### **6C40.6 Trastorno psicótico inducido por el consumo de alcohol**

Es inducido por el consumo exagerado de alcohol (en cantidad y duración) y está caracterizado por delirios, alucinaciones, pensamiento y comportamiento muy desorganizado. Se desarrollan durante o poco después de la intoxicación o la abstinencia del alcohol y cede rápidamente con la eliminación del efecto tóxico del mismo. Los síntomas no se explican por un trastorno mental primario (por ej., esquizofrenia o un trastorno afectivo como, el bipolar en crisis aguda con síntomas psicóticos). Se diferencia del *delirium* en que no hay compromiso de la consciencia. En su diagnóstico se debe descartar el consumo simultáneo de otras sustancias que puedan haber contribuido al cuadro, así como antecedentes recientes de uso de sustancias alucinógenas o períodos con alta carga de estrés. Se trata con antipsicóticos. En algunos casos es necesario contener al paciente farmacológica o mecánicamente. Generalmente, al poco tiempo el paciente recupera su funcionalismo normal sin secuelas.

### **6D72.10 Trastorno amnésico debido al consumo de alcohol**

Se cumplen todos los requisitos de definición de trastorno amnésico, pero se considera que los síntomas de la memoria son consecuencia directa del consumo de alcohol. Se trata de un deterioro grave de la memoria en relación con la edad del individuo y el nivel general de funcionamiento intelectual que es desproporcionado respecto al deterioro en otros aspectos cognitivos. Se manifiesta por un déficit grave en la adquisición de recuerdos o el aprendizaje de nueva información o la incapacidad de recordar la información aprendida previamente, sin que coexista alteración de la consciencia o deterioro cognitivo generalizado. La memoria reciente suele estar más perturbada que la remota. El deterioro de la memoria puede desarrollarse durante o poco después de la intoxicación por alcohol o la abstinencia, pero su intensidad y duración son sustancialmente superiores a las normalmente asociadas con estas condiciones. El trastorno amnésico debido al consumo de alcohol es una consecuencia tóxica directa del abuso de alcohol. Este trastorno ocurre habitualmente como consecuencia de un patrón nocivo de consumo de alcohol, o una dependencia; ambos de larga evolución.

### **5B5A.1 Síndrome de Wernicke-Korsakoff**

Es un síndrome de carencia de tiamina caracterizado por lesiones hiperémicas simétricas del tronco encefálico, hipotálamo, tálamo y cuerpos mamilares con proliferación glial, dilatación capilar y hemorragia perivascular. Se manifiesta por un estado de confusión, desorientación, oftalmoplejía, nistagmo, diplopía y ataxia (encefalopatía de Wernicke). Cursa con pérdida grave de la memoria de los sucesos recientes y confabulación (invención de relatos de acontecimientos para encubrir la pérdida de la memoria); es la llamada *psicosis de Korsakov*. Se ha detectado una fijación defectuosa del difosfato de tiamina por la *transcetolasa*. El trastorno parece ser de herencia autosómica recesiva, pero se expresa como enfermedad sintomática solo cuando hay

una carencia de tiamina. En este caso la deficiencia de tiamina está asociada a la malnutrición de los pacientes con alcoholismo crónico. Su presentación clínica es de un cuadro agudo, aunque la deficiencia es crónica.

El síndrome de Wernicke-Korsakoff debe diferenciarse del trastorno amnésico debido al consumo de alcohol en cuyo caso el problema de memoria se debe a la acción directa del alcohol sobre el SNC.

## COMPLICACIONES MÉDICAS DE LOS TMCCA

El consumo crónico del alcohol, además de las alteraciones psiquiátricas, compromete la mayoría de órganos y sistemas del individuo; puede cursar con trastornos digestivos y hematológicos además de predisposición a las infecciones, afecciones del SNC, musculares, cardiovasculares y metabólicas como hiperlipidemia tipo IV, hipoglucemia, cetoacidosis alcohólica, hiperlactacidemia, hiperuricemia, hipomagnesemia e hipopotasemia.

### Alteraciones del sistema digestivo

Los pacientes con alcoholismo crónico presentan con frecuencia alteraciones del sistema digestivo como hepatitis, cirrosis, pancreatitis, esofagitis, gastritis y síndrome de malabsorción intestinal. El etanol aumenta la liberación de gastrina y ácido clorhídrico, hecho que explica la hemorragia digestiva superior, por gastritis y úlcera gástrica. El daño hepático con cirrosis representa el 75% de las muertes en los pacientes alcohólicos.

### Alteraciones hematológicas

Estos pacientes padecen diversos trastornos hematológicos que pueden afectar los glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas como producto de múltiples factores: efecto directo del alcohol sobre la médula ósea (MO), presencia de una enfermedad hepática aguda o crónica, insuficiente alimentación y sangrado. La incidencia de trastornos hematológicos afecta de manera predominante la serie roja, seguida de la blanca y por último la plaquetaria, los cuales se abordan a continuación:

**Alteraciones de los eritrocitos.** El alcohol ocasiona directamente malabsorción del ácido fólico, efecto tóxico directo sobre la MO e hipofunción medular. A esta condición se suma el consumo inadecuado de ácido fólico (más que de vitamina B<sub>12</sub>, cuyos niveles pueden estar normales). El déficit de ácido fólico produce cambios megaloblásticos en las tres series (hematopoyesis megaloblástica) e inhibe directamente la eritropoyesis (eritropoyesis ineficaz), que lleva a una anemia megaloblástica con un frotis de sangre periférica que revela anisocromía con macrocitosis, ovalocitos e hipersegmentación de los polimorfonucleares. Estos pacientes también pueden presentar una **anemia sideroblástica** (el alcohol impide la transformación de la piridoxina en fosfato de piridoxal, lo que lleva a un bloqueo de la enzima *sintetasa del ácido aminolevulínico* para formar ácido aminolevulínico en la síntesis del grupo Hem). Se caracteriza por el sideroblasto con anillo en los precursores eritroides de la MO (concentración marcada de hierro en las mitocondrias, que al situarse anormalmente alrededor del núcleo le dan una apariencia de anillo) y vacuolas en los precursores eritroides. Finalmente, pueden cursar con un cuadro hematológico dimorfo: macrocitos, microcitos hipocrómicos, anisocitosis y poiquilocitosis.

El síndrome de Zieve es una anemia hemolítica transitoria que se caracteriza por anemia, triglicéridos elevados o hipercolesterolemia en un paciente con ingesta masiva de alcohol. Se describe una estomatocitosis transitoria sin acantocitosis ni hiperlipidemia, la cual cede cuando el paciente deja de beber.

El tratamiento de la anemia del alcohólico se corrige con la suspensión del alcohol, transfusión de concentrado globular en caso de hemorragias, administración de ácido fólico (5 mg VO OD), vitamina B<sub>12</sub> 1 mg IM semanal (4 dosis), polivitaminas y hierro, si es necesario.

**Alteraciones de los leucocitos.** Además del déficit de ácido fólico, el etanol posee un efecto tóxico directo sobre la maduración de los precursores de los granulocitos. Como resultado de ello hay vacuolización celular, detención de la maduración y consecuentemente leucopenia con neutropenia. A ello se asocia el hiperesplenismo en caso de hipertensión portal. Por otra parte, los leucocitos de los alcohólicos tienen trastornos de la quimiotaxis, adherencia disminuida y una actividad fagocítica disminuida. También cursan con reducción de la actividad de los macrófagos alveolares, lo que impide eliminar las bacterias que son inhaladas al pulmón y la aparición de infecciones respiratorias. Otros efectos del alcohol son la reducción de las células T y la disminución de la transformación de los linfocitos. De allí la alta incidencia de tuberculosis en los alcohólicos.

**Alteraciones de las plaquetas.** Puede haber trombocitopenia en un 26% de los pacientes por efecto tóxico directo del alcohol sobre los precursores de las plaquetas en la MO, así como disminución de la sobrevivencia de estas por déficit de ácido fólico e hiperesplenismo. Es común observar trombocitosis a medida que el paciente se recupera de este efecto. También se describe trombocitopatías debidas a una disminución de la agregación plaquetaria con prolongación del tiempo de sangría y disminución de la liberación de tromboxano A<sub>2</sub> de las plaquetas. Estos efectos se normalizan entre una y tres semanas después de suspender la ingesta alcohólica.

**Trastornos de la coagulación.** Generalmente no hay alteraciones de la hemostasia como consecuencia del consumo agudo o crónico de alcohol, a no ser que exista una hepatopatía crónica con déficit de los factores dependientes de la vitamina K. Sin embargo, puede haber alteraciones de la hemostasia secundaria dadas por la interacción directa del acetaldehído con las diversas proteínas de la coagulación. Por otra parte, los alcohólicos crónicos cursan con una disminución de la antitrombina III, hecho que explica la trombosis espontánea en ellos.

## **Predisposición a las infecciones**

Los factores que contribuyen a la mayor incidencia de infecciones en el paciente alcohólico son los trastornos de la defensa mecánica (particularmente del pulmón), alteraciones de la defensa específica del huésped y factores nutricionales. Los trastornos de la defensa mecánica consisten en disminución del cierre de la glotis (dada por el deterioro de la consciencia), la disminución de la amplitud respiratoria (en caso de que coexista ascitis) y la reducción de la actividad mucociliar del epitelio bronquial. Estas modificaciones favorecen el paso de microorganismos al tracto respiratorio inferior desde la orofaringe, como *Streptococcus pneumoniae*, bacilos gram-negativos (grupo *Klebsiella-Enterobacter*) y anaerobios. Los trastornos de la defensa específica del huésped consisten en una disminución de la actividad bactericida del suero, particularmente



de la inmunoglobulina M (Ig M) para muchas bacterias como *Haemophilus influenzae*, *E. coli* y *Citrobacter*. En los pacientes cirróticos se observa una disminución del complemento C3, posiblemente por descenso de su producción hepática.

Las infecciones más frecuentes en los pacientes alcohólicos son las neumonías por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* (bacilo de Friedländer) y *Enterobacter*. Aunque no se observa una mortalidad significativamente mayor que en los no alcohólicos, la morbilidad que se ve incrementada a expensas de mayor prolongación de la fiebre, lenta resolución de los infiltrados pulmonares, mayor frecuencia de complicaciones como el empiema, particularmente si existe cirrosis hepática. Los procesos anaeróbicos pulmonares son frecuentes en los alcohólicos: abscesos pulmonares, neumonitis necrosante y empiemas. La neumonitis necrosante consiste en una neumonía grave con cavidades pequeñas múltiples en uno o más lóbulos que cursa con gran mortalidad. La terapia más adecuada de estas infecciones es la combinación de antibióticos contra aerobios, anaerobios, gramnegativos y grampositivos; además drenaje torácico en caso de empiemas y decorticación pulmonar de ser necesario.

La tuberculosis pulmonar y extrapulmonar tienen mayor incidencia en los alcohólicos que en la población general y las recaídas después del tratamiento son entre dos y tres veces más frecuentes. En pacientes cirróticos se puede desarrollar una peritonitis tuberculosa. Otras infecciones frecuentes en los alcohólicos son endocarditis, meningitis, abscesos pancreáticos posteriores a una pancreatitis e infecciones por *Listeria monocytogenes* (bacteremia, meningitis y endocarditis). En los pacientes cirróticos es frecuente la bacteremia espontánea proveniente del tracto urogenital y digestivo. Se ha determinado la existencia de *shunts* arteriovenosos en el hígado y otros órganos que impiden la depuración de bacterias del torrente sanguíneo por parte del sistema mononuclear fagocítico.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada y ascitis se puede observar peritonitis espontánea por *Enterobacteriaceae*, entre otro como: *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Aeromonas*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter*, *Salmonella* y *Klebsiella*. Esta se caracteriza por fiebre, dolor abdominal, signos físicos de peritonitis y tendencia al coma hepático. Los exámenes que orientan al diagnóstico son leucocitosis, líquido ascítico turbio, leucocitos por encima de 250 mm<sup>3</sup> a predominio de polimorfonucleares. La tinción de Gram, los cultivos del líquido y sangre son indispensables para identificar las bacterias.

## Efectos sobre el sistema nervioso

La mayor parte de los trastornos neurológicos tienen en común que se asocian a la desnutrición, en particular a la deficiencia de tiamina. En líneas generales, las manifestaciones clínicas son reversibles en forma parcial y, en algunos casos, casi total, siempre que se elimine por completo la ingesta del alcohol y se ofrezca una alimentación adecuada con proteínas, minerales y vitaminas, en especial la tiamina a dosis de 100 a 1.000 mg IV dividida cada 6 horas los tres primeros días seguidos de 100 mg VO diarios por varios meses. A continuación, se describen los trastornos neurológicos más frecuentes en estos pacientes:

**Polineuropatía alcohólica.** Es una de las complicaciones más comunes en el alcohólico. Se comprometen los segmentos distales de las extremidades, particularmente de los miembros

inferiores. Se debe a una degeneración axonal de los nervios parecida a la encontrada en la diabetes mellitus. El comienzo es insidioso y progresivo, se caracteriza por dolor, debilidad muscular y parestesia en forma de “guantes y botas” y puede cursar con atrofia muscular y ausencia de reflejos osteotendinosos, en particular el reflejo aquiliano. Adicionalmente, puede haber disminución de la sensibilidad vibratoria y táctil. Es frecuente la disfunción del sistema nervioso autónomo, con disfunción eréctil, hipotensión ortostática, trastornos vesicales e intestinales y, eventualmente, pupila de Argyll-Robertson. El estudio electrofisiológico neuromuscular revela disminución de la velocidad de conducción nerviosa, reducción de la amplitud de los potenciales de acción y fibrilación muscular.

**Degeneración cerebelosa alcohólica.** Ocurre hasta en un 27% de los alcohólicos crónicos. Se observa una degeneración de la corteza cerebelosa (células de Purkinje), particularmente en el vermis. Los miembros inferiores se comprometen más que los superiores. Aparece una marcha atáxica, disartria, nistagmo y temblor. La TC revela atrofia del vermis cerebeloso. Es poco reversible, aun con la suspensión total del alcohol.

**Mielinólisis pontina central.** Es una enfermedad desmielinizante rara, relacionada con el alcoholismo crónico, la desnutrición, los trastornos electrolíticos y la corrección violenta de una hiponatremia que provoca una deshidratación intraneuronal rápida. Es de comienzo insidioso y a menudo fatal en pocas semanas, aunque pueden verse recuperaciones completas. Se observa aparición subaguda de cuadriparesia progresiva, parálisis pseudobulbar (dificultad para deglutir y hablar) y parálisis de los movimientos oculares. Cuando la enfermedad progresa pueden verse anormalidades pupilares como corectopia y respuesta pupilar lenta o ausente, rigidez de descerebración, parálisis respiratoria, letargia y coma. La TC puede revelar un proceso desmielinizante en el tallo cerebral, y la RM (T1) lesiones redondeadas hipointensas en la protuberancia. A la terapia convencional se añade una corrección paulatina y delicada de cualquier trastorno electrolítico, particularmente de la hiponatremia.

**Enfermedad de Marchiafava-Bignami.** Es una enfermedad desmielinizante del cuerpo caloso, lóbulos frontales y hemisferios cerebrales. Se caracteriza por disartria, afasia, trastornos de la marcha, alteración de los movimientos finos, hipertonia muscular, incontinencia urinaria y liberación de los reflejos primitivos (prensión, succión y mentoniano). Además, se puede presentar perseveración, confusión, desorientación, agitación, alucinaciones (visuales, auditivas y gustativas) y, ocasionalmente, convulsiones generalizadas. La enfermedad es progresiva e incapacitante en meses o años y la recuperación total es rara. La RM muestra lesiones hipodensas e hipointensas simétricas en el cuerpo caloso, y a veces en los lóbulos frontales.

**Demencia asociada a alcoholismo.** Se debe a una atrofia córtico-subcortical. Se asocia a una encefalopatía de Wernicke subaguda o crónica, por lo cual se supone que es consecuencia de un déficit de nutrientes y tiamina. Es resaltante el déficit cognitivo difuso.

**Hipotermia.** Se debe al efecto vasodilatador del alcohol, depresión del SNC y exposición al medio ambiente. Se observa un deterioro progresivo del nivel de consciencia, disminución de la temperatura corporal, pupilas mióticas con poca respuesta a la luz, disminución de los reflejos osteotendinosos e hipertonia muscular. Tiene una mortalidad del 30%-80%.

**Ambliopía por alcohol, desnutrición y tabaco.** Se observa una pérdida progresiva de la visión, escotoma central simétrico y bilateral (más pronunciado para el rojo y el verde que para el blanco). Avanza irreversiblemente a la atrofia óptica.

**Otras alteraciones neurológicas.** Los accidentes cerebrovasculares son más frecuentes en los alcohólicos, especialmente en jóvenes. Estos se deben a múltiples factores: estado de hipercoagulabilidad, trombocitosis de rebote en los períodos de abstinencia, descontrol de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, arritmias cardíacas, hipertensión arterial e hiperlipidemias. Los estados epilépticos son frecuentes en los alcohólicos.

**Pelagra.** Se asocia a deficiencia de ácido nicotínico, complejo B y alcoholismo. Es una enfermedad carencial multisistémica caracterizada por la tríada de las “3D”: demencia, diarrea y dermatitis. Cursa con manifestaciones extrapiramidales, alteraciones progresivas de la consciencia y polineuropatía.

### Trastornos musculares

Pueden ser agudos o crónicos. La miopatía alcohólica aguda consiste en una rabdomiólisis o necrosis muscular aguda que aparece bruscamente después de la ingesta abundante y continua de alcohol por varios días. Aunque puede presentarse en pacientes alcohólicos y no alcohólicos, generalmente está precedida de episodios similares y es completamente reversible. Se caracteriza por dolor muscular generalizado o localizado en las piernas; además, debilidad y aumento del volumen de los músculos. Los hallazgos de laboratorio consisten en un aumento de la CPK-MM y mioglobinuria. La mioglobinuria puede producir una necrosis tubular aguda, por lo que se sugiere una hidratación parenteral rigurosa. La miopatía alcohólica crónica ocurre generalmente en pacientes alcohólicos crónicos con desnutrición importante y neuropatía periférica; aparece insidiosamente en años. Se caracteriza por debilidad muscular proximal (cintura escapular y pelviana) y atrofia muscular importante. Se evidencia una denervación notable en la electromiografía de los músculos proximales.

### Trastornos cardiovasculares

La ingestión aguda de alcohol aumenta la excitabilidad y contractilidad del miocardio y, por ende, la predisposición a las arritmias cardíacas. Puede observarse aumento de la presión de pulso, del gasto cardíaco y de la tensión arterial. Esta se eleva entre 5 a 10 mm de Hg de las cifras habituales (sistólica y diastólica). La prevalencia de hipertensión arterial es de dos a tres veces mayor que en la población general y puede alcanzar hasta un 40% en alcohólicos.

La ingestión crónica de alcohol puede conducir a alteraciones de la función mecánica del corazón y de sus propiedades electrofisiológicas, particularmente en pacientes con cardiopatías de base. El alcohol tiene un efecto depresor del miocardio con disminución de la fracción de eyección y del gasto cardíaco. Por otra parte, los pacientes alcohólicos pueden desarrollar arritmias paroxísticas con la ingesta masiva de alcohol: es el denominado “corazón festivo”, caracterizado por una gran variedad de trastornos del ritmo entre los que destacan la fibrilación y el aleteo auricular, la taquicardia de la unión, las extrasístoles auriculares y ventriculares, la taquicardia auricular paroxística y la taquicardia ventricular.

La **miocardiopatía alcohólica** se observa usualmente en pacientes entre los 30 y 50 años de edad con un consumo de alcohol por más de 10 años. Los síntomas comienzan insidiosamente y se deben a la insuficiencia cardíaca y las arritmias: fatiga, disnea, palpitaciones y dolor torácico atípico; en etapas avanzadas, ortopnea y disnea paroxística nocturna. Los hallazgos físicos consisten en arritmias y signos de bajo gasto cardíaco: pulso arterial disminuido, aumento de la presión arterial diastólica, ingurgitación yugular, cardiomegalia, ruidos de bajo tono (tercero o cuarto ruido), insuficiencia de las válvulas mitral y tricuspídea (por cardiomegalia y distorsión del aparato valvular), hepatomegalia, ascitis y edema periférico. La radiografía del tórax muestra cardiomegalia y congestión pulmonar. El electrocardiograma revela arritmias, crecimiento de cavidades, QRS de bajo voltaje con muescas y anormalidades del segmento ST-T. Con el ecocardiograma se confirma el agrandamiento de las cuatro cavidades cardíacas, hipertrofia biventricular, disminución de la contractilidad ventricular y de la fracción de eyección. El cateterismo muestra elevación de la presión de llenado en ambos ventrículos y reducción del gasto cardíaco. El ventriculograma izquierdo demuestra una cámara dilatada, hipocinesia difusa, regurgitación mitral y trombos murales. La biopsia miocárdica muestra una hipertrofia difusa del músculo cardíaco, edema intersticial y pequeñas áreas de necrosis. La recuperación parcial o total es alta en los pacientes que abandonan totalmente la ingesta alcohólica; es conveniente el uso de antiarrítmicos (amiodarona), digitálicos, diuréticos, vasodilatadores, heparina profiláctica y reposo en cama. Estos pacientes son propensos a la intoxicación digitálica y a desarrollar hipopotasemia.

## DIAGNÓSTICO

Como ocurre en muchas enfermedades crónicas, el diagnóstico temprano ayuda al éxito del tratamiento. Los exámenes de laboratorio que pueden orientar a un consumo de alcohol son los siguientes:

1. Gamma glutamiltranspeptidasa (VN= 5 a 38 U/L). Refleja ingesta alcohólica en los días previos.
2. Volumen corpuscular medio (VN= 80 a 90 fl). Se eleva con la ingestión crónica del alcohol y no es necesariamente por el déficit de folato o vitamina B<sub>12</sub>, pues no responde prontamente a la reposición de estos.
3. Aumento de la AST y ALT y la fosfatasa alcalina, expresión del daño hepático.
4. Aumento de los triglicéridos y disminución de la HDL.
5. Instrumento clínico para la evaluación de problemas de consumo de alcohol. El AUDIT (1992 WHO/PSA/92.49) fue desarrollado por la OMS como un método simple de cribado (*screening*) para el consumo excesivo de alcohol y como un apoyo de evaluación rápido, flexible y breve. Es consistente con las definiciones de la CIE-10 de dependencia y de consumo perjudicial de alcohol. El AUDIT proporciona una medida correcta del riesgo según el género, la edad y las diferentes culturas. Es una estandarización transnacional que identifica el consumo de riesgo y nocivo de alcohol, así como una posible dependencia. Fue diseñado para el personal de atención primaria (internistas, médicos de familia, residentes).

Es un cuestionario que consta de 10 preguntas que se aplica en pocos minutos. Las primeras tres preguntas despistan el consumo riesgoso de alcohol. Las tres siguientes la posible depen-

dencia al alcohol, y las últimas cuatro el llamado consumo perjudicial de alcohol en la CIE-10; es equivalente al Patrón de Consumo Nocivo de Alcohol en la CIE-11 y diversos estudios han descrito su fiabilidad.

### **Cuestionario AUDIT para la detección del consume de alcohol**

1. ¿Con qué frecuencia consume bebidas que contienen alcohol?
  - Nunca (0 puntos)
  - Mensualmente o menos (1 puntos)
  - De 2 a 4 veces al mes (2 puntos)
  - De 2 a 4 veces al mes (3 puntos)
  - 4 o más veces a la semana (4 puntos)
2. ¿Cuántas bebidas alcohólicas toma en un día normal?
  - De 1 a 2 (0 puntos)
  - De 3 a 4 (1 puntos)
  - De 5 a 6 (2 puntos)
  - De 7 a 9 (3 puntos)
  - 10 o más (4 puntos)
3. ¿Con qué frecuencia toma 5 o más consumiciones en una ocasión?
  - Nunca (0 puntos)
  - Menos que mensualmente (1 puntos)
  - Mensualmente (2 puntos)
  - Semanalmente (3 puntos)
  - A diario o casi a diario (4 puntos)
4. ¿Con qué frecuencia en el último año no fue capaz de dejar de beber una vez que había empezado?
  - Nunca (0 puntos)
  - Menos que mensualmente (1 puntos)
  - Mensualmente (2 puntos)
  - Semanalmente (3 puntos)
  - A diario o casi a diario (4 puntos)
5. ¿Con qué frecuencia en el último año no ha sido capaz de hacer lo que cabría esperar normalmente de usted como consecuencia de la bebida?
  - Nunca (0 puntos)
  - Menos que mensualmente (1 puntos)
  - Mensualmente (2 puntos)
  - Semanalmente (3 puntos)
  - A diario o casi a diario (4 puntos)
6. ¿Con qué frecuencia en el último año ha necesitado un trago en la mañana para ponerse en marcha después de una noche de haber consumido abundante alcohol?
  - Nunca (0 puntos)
  - Menos que mensualmente (1 puntos)
  - Mensualmente (2 puntos)
  - Semanalmente (3 puntos)
  - A diario o casi a diario (4 puntos)
7. ¿Con qué frecuencia en el último año se ha sentido culpable o arrepentido después de haber bebido?
  - Nunca (0 puntos)
  - Menos que mensualmente (1 puntos)
  - Mensualmente (2 puntos)

- Semanalmente (3 puntos)
  - A diario o casi a diario (4 puntos)
8. ¿Con qué frecuencia en el último año ha olvidado lo que ocurrió la noche anterior debido al alcohol?
- Nunca (0 puntos)
  - Menos que mensualmente (1 puntos)
  - Mensualmente (2 puntos)
  - Semanalmente (3 puntos)
  - A diario o casi a diario (4 puntos)
9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado lesionado/a como consecuencia de su consumo de alcohol?
- Nunca (0 puntos)
  - Si, pero no en el último año (2 puntos)
  - Si, durante el último año (4 puntos)
10. ¿Ha estado preocupado algún familiar, amigo o profesional sanitario por su consumo de alcohol o le ha sugerido que reduzca su consumo?
- Nunca (0 puntos)
  - Si, pero no en el último año (2 puntos)
  - Si, durante el último año (4 puntos)

Recuento total de puntos: \_\_\_\_\_

## TRATAMIENTO

**Naltrexona.** Es un antagonista opiáceo que se une competitivamente a los receptores  $\mu$ -opioides y bloquea la actividad opioide endógena aumentada por el alcohol. Este efecto atenúa el anhelo, la avidez y el placer por el alcohol. Produce cefalea, náuseas, ansiedad, sedación y se debe administrar con cautela en la insuficiencia hepática. Debe ser ingerida voluntariamente por el paciente y supervisada por los familiares. La dosis es de 50 a 150 mg VO diarios o 380 mg IM mensual.

**Acamprosato.** Este medicamento está químicamente relacionado con el GABA. Se une preferentemente a los receptores GABA-B con una actividad agonista sobre estos receptores con propiedades serotoninérgicas y efecto antagonista noradrenérgico, por lo que normaliza la excitación glutamatérgica que ocurre en el síndrome de abstinencia. Por esta razón disminuye el deseo de ingerir alcohol durante esta fase. Se elimina por vía renal, por lo que debe reducirse la dosis en la disminución de la filtración glomerular. Produce cefalea y diarrea. La dosis es de 2 g VO diarios divididos en tres tomas.

**Disulfirán.** Es un medicamento útil en el tratamiento del alcoholismo, inhibidor de la aldehído deshidrogenasa (ALDH). El fármaco no reduce el deseo de beber, sino que al combinarla con el alcohol produce una serie de manifestaciones desagradables y peligrosas que buscan provocar aversión por el alcoholismo. Los efectos se deben a la formación de acetaldehído y ácido pirúvico que ocasionan malestar profundo, congestión facial, náuseas, vómitos, diarrea, taquicardia, sofocación, sudoración (y a veces hepatitis aguda). Se debe usar después de desintoxicar al paciente y bajo supervisión estricta. La dosis es de 500 mg VO diarios en una toma por 20 días; luego, 250 mg diarios y se mantiene según la actitud del paciente.

## Bibliografía

- Bahji A, Bach P, Danilewitz M, Crockford D, Devoe DJ. Pharmacotherapies for adults with alcohol use disorders: A systematic review and network meta-analysis. *J Addict Med.* 2022 Nov-Dec 01; 16(6): 630-638.
- Bahji A, Crockford D, El-Guebaly N. Management of post-acute alcohol withdrawal: A mixed-studies scoping review. *J Stud Alcohol Drugs.* 2022 Jul; 83(4): 470-479.
- Delgado Machado, Pedro. "Prevalencia de trastornos por uso de alcohol en adultos varones internados en el Hospital Universitario de Caracas", Cátedra de Psiquiatría, Escuela de Medicina Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela, presentada y aprobada como Tesis Doctoral, 2001. Universidad del Zulia.
- Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence (The COMBINE Study): examinations of post treatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol Drugs.* 2008; 69(1): 5-13.
- El alcoholismo. Nueva versión de la tabla del Dr Jellinek. 2018 Centro de Información sobre el Alcoholismo (CISA). Bogotá, Colombia, S.A.
- Elfeki MA, Abdallah MA, Leggio L, Singal AK. Simultaneous management of alcohol use disorder and of liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Addict Med.* 2022 Oct 19. doi: 10.1097/ADM.0000000000001084.
- Enlace para la sección de Trastorno Mental y del Comportamiento Debido al Consumo de Alcohol CIE-11. <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http://id.who.int/icd/entity/1339202943>
- Miller S, Fiellin D, Rosenthal R, Saitz R. *The ASAM principles of addiction medicine.* Wolters Kluwer Ed. 6th Ed. 2019. American Society of Addiction Medicine.
- Organización Mundial de la Salud. CIE11 para estadísticas de Morbilidad y Mortalidad; Trastornos Mentales y del Comportamiento, Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Ginebra. Versión de mayo, 2021, activa en enero 2022.
- Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet.* 2009; 373(9662): 492-501.
- Simonovis N, Piras R, Delgado P, Pulido P, Llatas I. Encuesta domiciliaria sobre salud y alcoholismo en la población del municipio Baruta. Publicaciones del Centro Médico Docente la Trinidad, Caracas. 1991.
- Spanagel R, Kiefer F. Drugs for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress. *Trends Pharmacol Sci.* 2008; 29(3): 109-15.
- Thomas F, Babor John C, Higgins-Biddle John B, Saunders Maristela G, Monteiro. AUDIT Cuestionario de identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol. Pautas para su utilización en atención primaria. Organización Mundial de la Salud, Departamento de Salud Mental y Dependencia de Sustancias. Organización Mundial de la Salud, 2001.
- Thygesen LC, et al. Cancer incidence among patients with alcohol use disorders-Long term follow-up. *Alcohol.* 2009; 44(4): 387-91.
- Van Amsterdam J, Blanken P, Spijkerman R, van den Brink W, Hendriks V. The added value of pharmacotherapy to cognitive behavior therapy and vice versa in the treatment of alcohol use disorders: A systematic review. *Alcohol Alcohol.* 2022 Nov 11; 57(6): 768-775.
- Vengeliene V, et al. Neuropharmacology of alcohol addiction. *Br J Pharmacol.* 2008; 154(2): 299-315.



## CAPÍTULO 36

# TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR (DEMENCIA)

CLARA ISABEL RAMÍREZ, MARÍA CAROLINA CONTRERAS,  
ANA MARGARITA OMAÑA

### INTRODUCCIÓN

La demencia o trastorno neurocognitivo mayor se define como un deterioro crónico, global, progresivo e irreversible de dos o más funciones mentales superiores (memoria, cognición, juicio o sentido común, praxia y lenguaje) y alteraciones graves de la personalidad, en un paciente con un sensorio normal (nivel de consciencia y atención) y sin manifestaciones neurológicas sensitivo-motoras. La pérdida de la memoria y de otras funciones superiores interfiere con el rendimiento laboral y social del individuo. La OMS define la demencia como “deterioro progresivo global de las funciones intelectuales adquiridas previamente, con preservación de la consciencia. La pérdida de la memoria y de otras funciones superiores debe interferir con el rendimiento laboral o social del individuo”.

El envejecimiento de la población fue un fenómeno del siglo XX y continúa aumentando en el siglo XXI; la población mayor de 65 años crece en los países industrializados a un ritmo de 2,5% al año, notablemente más rápido que el ocurrido en la historia de la humanidad. Actualmente, en los Estados Unidos se estima que al menos 7 millones de personas tienen demencia tipo Alzheimer y está alcanzando proporciones epidémicas en el mundo occidental. La prevalencia de la demencia aumenta con la edad, es una fuente de morbilidad, mortalidad y discapacidad y, por ende, una carga social y sanitaria.

Las demencias aparecen generalmente en el adulto mayor; sin embargo, cuando ocurren antes de los 65 años se consideran de comienzo temprano y se les denomina “demencia de inicio precoz”; de manera que es necesario diferenciarlas de aquellos trastornos mentales que se inician en el adulto joven, de curso crónico y sin una base orgánica demostrable, como la esquizofrenia, trastornos bipolares y la paranoia.

Es importante considerar varias formas de trastornos en los ancianos, que semejan demencia (TABLA 61).

1. El proceso normal de envejecimiento cerebral, que produce dificultad moderada e intermitente de la memoria, la cognición y la praxia, agravadas por la hipoacusia y la disminu-

**TABLA 61.** Diagnóstico diferencial de la demencia.

| Condición                  | Manifestaciones clínicas   | Diferencias clínicas   | Conducta   |
|----------------------------|--|--|--|
| Cambios propios de la edad | Lapsus de amnesia que se recuperan   | Cumple funciones sociales y laborales                                | Explicar al paciente que son cambios esperados para la edad                  |
| Déficit cognitivo leve     | Deterioro cognitivo mayor de lo esperado para la edad y educación              | No tan grave como para alterar las actividades de la vida diaria     | Control cuidadoso. Iniciar tratamiento como los inhibidores de colinesterasa |
| Delirio                    | Alteración reversible de la atención y consciencia por enfermedades sistémicas | Inicio agudo, curso fluctuante y deterioro de la consciencia         | Identificar y tratar la condición médica                                     |
| Depresión                  | Astenia, anhedonia, bradilalia, insomnio, tristeza                             | Historia previa e inicio subagudo. Hacer un <i>test</i> de depresión | Psicoterapia y antidepresivos  |

ción de la agudeza visual. Generalmente, estos pacientes se quejan de su déficit mental, a diferencia de los individuos con demencia que dicen “estar bien”.

2. Los ancianos deprimidos, con lapsus de ausencia, desorientados en tiempo o espacio (por razones socio-culturales), con descuido personal y lentitud mental y/o verbal.

Hay un gran número de enfermedades orgánicas que pueden cursar con trastornos cognitivos, muchas de ellas transitorias y con manifestaciones clínicas tan sobresalientes que con una buena historia clínica se orienta el diagnóstico. A continuación se enumeran:

1. **Afecciones del sistema nervioso central:** accidente cerebrovascular, traumatismos craneoencefálicos, hematomas intracraneanos, meningitis, encefalitis, neurocisticercosis, neurosífilis y esclerosis múltiple.
2. **Trastornos metabólicos:** hipoglucemia, insuficiencia hepática, hipertiroidismo, hipotiroidismo y enfermedad de Cushing.
3. **Intoxicaciones:** alcohol, drogas y metales pesados.
4. **Deficiencias nutricionales:** vitamina B<sub>12</sub>, tiamina, niacina y ácido fólico.

Los criterios diagnósticos actuales de las demencias se describen en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V). El término ‘demencia’ como tal, ha sido sustituido por trastorno neurocognitivo mayor.

## TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS (DSM-V)

### Trastorno neurocognitivo mayor (demencia)

**A.** Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social), basada en:

1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva.
2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por una prueba neuropsicológica estandarizada o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.

**B.** Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).

**C.** Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.

**D.** Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (por ej., trastorno depresivo mayor o esquizofrenia).

Se debe especificar si hay o no alteraciones del comportamiento (por ej., síntomas psicóticos, alteración del estado de ánimo, agitación, apatía u otros síntomas comportamentales). También se debe especificar la gravedad actual:

1. **Leve.** Dificultades con las actividades instrumentales cotidianas, es decir, tareas del hogar, gestión del dinero).
2. **Moderado.** Dificultades con las actividades básicas cotidianas; por ej., comer, vestirse.
3. **Grave.** Totalmente dependiente.

### Trastorno neurocognitivo leve

**A.** Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social); basada en:

1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico; porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva.
2. Deterioro modesto del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por una prueba neuropsicológica estandarizada o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.

**B.** Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (por ej., conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o seguir los tratamientos, pero necesita hacer un mayor esfuerzo, o recurrir a estrategias de compensación o de adaptación).

**C y D.** Corresponden a las mismas descritas en el trastorno neurocognitivo mayor.

Especificar si hay o no alteración del comportamiento.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque existen varios datos que orientan al diagnóstico de la demencia o trastorno neurocognitivo mayor, hay que tener en cuenta que, al comienzo de la enfermedad, uno solo de ellos puede ser suficiente para sospechar de esta patología. Los criterios clínicos para el diagnóstico de las demencias son los siguientes:

## Síntomas cognitivos

1. **Memoria.** Las alteraciones al inicio son básicamente de la memoria reciente; hay dificultades para el aprendizaje de nueva información. En los estadios leves a moderados la memoria remota está conservada.
2. Desorientación progresiva.
3. **Lenguaje.** Existe dificultad para encontrar palabras, por lo que el paciente tiene incomodidad para expresarse adecuadamente y, por tanto, crea circunloquios compensatorios haciendo que el lenguaje sea vago.
4. **Anomia.** Existe dificultad para denominar los objetos, por ej., si se le enseña un lápiz, él puede decir “sirve para escribir”, es decir, sabe para qué sirve, pero no su nombre.
5. **Alteración de la comprensión lingüística:** progresivamente presenta dificultades para entender lo que lee.
6. **Prosopagnosia.** Presenta incapacidad para reconocer los rostros. En estados avanzados no es capaz de reconocerse a sí mismo en el espejo.
7. **Agnosia visual para objetos.** Dificultad para reconocer los objetos a través de la visión, pero al tocarlo, inmediatamente lo reconoce.
8. **Acalculia.** Confusión con los números, de manera que existen problemas con el dinero, las cuentas, las compras.
9. Desorientación derecha e izquierda.
10. **Juicio alterado.** Responde ante cualquier situación de forma “no aceptada socialmente”.
11. **Incapacidad de resolver problemas cotidianos.** Por ej., si se le rompe una tubería en la casa, lo normal sería llamar a pedir ayuda y no sentarse a tatarla con la mano.

## Síntomas no cognitivos

1. **Cambios progresivos de la personalidad o esfera afectiva (pasividad y apatía).** Ocurre en el 70% de estos pacientes.
2. Disminución de la expresión emocional e iniciativa.
3. Psicosis y agitación.
4. **Delirios.** Son persecutorios en el 50% de los pacientes y conducen a acusaciones de robo, infidelidad a sus familiares o allegados.
5. Alucinaciones visuales y auditivas.
6. **Depresión.** Es uno de los síntomas más importantes, ya que puede estar presente al inicio del cuadro demencial cuando el paciente aún es capaz de darse cuenta que sus funciones cognitivas están siendo mermadas; inclusive, puede ser el primer diagnóstico diferencial de la demencia.
7. **Ansiedad.** Está presente en la mayoría de los pacientes.

Los estados demenciales más frecuentes observados en el ejercicio clínico se pueden clasificar en tres grupos:

1. **Demencias degenerativas primarias corticales:** enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal (complejo de Pick) y demencia del tipo de cuerpos de Lewy.

2. **Demencias degenerativas primarias subcorticales:** enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, demencia de la enfermedad de Parkinson, degeneración cortico-basal y atrofas multisistémicas (tallo, cerebelo, corteza y ganglios de la base).
3. **Demencias secundarias:** vascular, alcohólica, hidrocefalia normotensiva, tumores, complejo demencia-sida, hipotiroidismo, carencia de vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, o tiamina, de origen tóxico y la demencia de rápida evolución como la enfermedad de Creutzfeld-Jacob.

La enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular representan alrededor del 90% de todas las demencias. El compromiso de las estructuras subcorticales (ganglios basales, diencefalo y mesencefalo) está relacionado con lentitud en el procesamiento de la información, deterioro cognitivo (marcada incompetencia psicosocial con leve deterioro de la memoria inmediata), moderado déficit intelectual, apatía, inercia, depresión (algunas veces con irritabilidad), dificultad para resolver problemas, anormalidades del juicio y del *insight*. Al principio son notables la ausencia de afasia, la agnosia y la apraxia, aunque en el curso de la enfermedad se presentan esas tres condiciones.

Siempre debe hacerse un test de despistaje o cribado formal para investigar la cognición. El más difundido y validado es el *Mini Mental State Examination de Folstein* o examen mental abreviado (**TABLA 62**).

La puntuación normal es de 30 puntos. La gravedad de la demencia se relaciona con una puntuación baja; por debajo de 24 puntos se considera demencia moderada. Siempre se debe tomar en cuenta el nivel de escolaridad del paciente, ya que esta prueba está algo influenciada por ese factor.

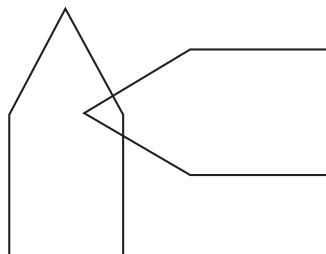
Una prueba, aún en estudio, y que ha resultado sensible para establecer el diagnóstico diferencial entre trastornos neurodegenerativos y trastornos neurocognitivos de origen vascular, es completar refranes populares. Los trastornos neurodegenerativos solo pueden completar los refranes si les dicen como empiezan; no logran completarlos si solo les dan la segunda mitad del refrán. Los trastornos neurocognitivos de origen vascular, pueden completarlos en ambas vertientes. Por ejemplo: Perro que ladra \_\_\_\_\_? \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_? \_\_\_\_\_ se lo lleva la corriente.

## Diferencias entre el olvido asociado a la edad y el que presentan pacientes con demencia

| Asociado a la edad      | Trastorno neurocognitivo mayor (demencia) |
|-------------------------|---|
| Olvido no es importante | Olvido significativo                      |
| Recuerda más tarde      | Rara vez recuerda luego                   |
| Reconoce el trastorno   | Anosognosia                               |
| Sin deterioro cognitivo | Deterioro cognitivo                       |
| Sigue instrucciones     | No sigue instrucciones                    |
| Usa recordatorio        | No usa recordatorio                       |
| Capaz de cuidarse       | No se cuida                               |

**TABLA 62.** Examen mental abreviado.

| Puntaje                   | Orientación  |   |
|---------------------------|--|---|
| / 5                       | Diga en qué año (nos encontramos)  | 1 |
|                           | Mes  | 1 |
|                           | Fecha  | 1 |
|                           | Día / semana   | 1 |
|                           | Hora   | 1 |
| / 5                       | Diga en qué país (nos encontramos)   | 1 |
|                           | Ciudad   | 1 |
|                           | Estado   | 1 |
|                           | Hospital (lugar)   | 1 |
|                           | Piso   | 1 |
| <b>Memoria</b>            |  |   |
| / 3                       | Diga las siguientes tres palabras: pelota, bandera, árbol (1 segundo para cada una). Luego, pida al paciente que las repita (un punto por cada una). Si en un primer ensayo no logra repetir las palabras, repítalas hasta que el paciente las registre. Anote el número de ensayos requeridos | 3 |
| <b>Atención y cálculo</b> |  |   |
| / 5                       | 1. Restar 100-7 en forma sucesiva. Pare a la quinta respuesta. Registre un punto por cada respuesta correcta (93, 86, 79, 72, 65). 2. Deletree la palabra MUNDO al revés   | 5 |
| <b>Evocación</b>          |  |   |
| / 3                       | De las palabras antes presentadas, registre el número de palabras que recuerde   | 3 |
| <b>Lenguaje</b>           |  |   |
| / 2                       | Nominar dos objetos (reloj, lápiz)   | 2 |
| / 1                       | Repetir: “Ni sí, ni no, ni peros”  | 1 |
| / 3                       | Comprensión. Obedecer una orden en tres etapas: “Tome la hoja con su mano derecha, dóblela por la mitad y póngala en el suelo”   | 3 |
| / 1                       | Lea y obedezca las siguientes órdenes: “Cierre los ojos y toque su nariz”  | 1 |
| / 1                       | “Escriba una frase que debe contener sujeto, verbo y complemento”  | 1 |
| / 1                       | “Copie la figura” ( <b>FIG. 40</b> )   | 1 |

**FIG. 40.** Dibujo que debe copiar el paciente.

## TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR O LEVE DEBIDO A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (ENFERMEDAD DE ALZHEIMER)

La enfermedad de Alzheimer fue descrita por Alois Alzheimer en el año 1906. Consiste en un trastorno demencial degenerativo, progresivo e irreversible. La incidencia aumenta después de los 65 años de edad, es más frecuente en la mujer y tiene una supervivencia promedio de 8 a 10 años. Se produce un deterioro lento de la cognición con mínima repercusión motora y sensorial, aunque en etapas muy avanzadas pueden comprometerse estas funciones. Los factores de riesgo y protectores de enfermedad de Alzheimer se describen en la **TABLA 63**.

**TABLA 63.** Factores de riesgo y protectores de enfermedad de Alzheimer.

---

### Factores de riesgo establecidos

Envejecimiento  
 Historia familiar  
 Alelo de apolipoproteína E épsilon 4  
 Síndrome de Down  
 HLA-A2  
 Gen relacionado a receptor de LDL  
 Mutaciones genéticas: 1, 14, 19 y 21

---

### Factores de riesgo probables

Sexo femenino y disminución de estrógenos  
 Bajo nivel educativo  
 Hipertensión arterial, diabetes mellitus  
 Trauma craneal

---

### Factores de riesgo posibles

Edad de los padres al momento de la concepción (a mayor edad, mayor riesgo de desarrollar demencia degenerativa)  
 Alcoholismo  
 Trauma craneal con pérdida de la consciencia  
 Enfermedad cerebrovascular  
 Toxinas ambientales  
 Exposición al aluminio  
 Factores étnicos

---

### Factores protectores

Alelo de la lipoproteína E épsilon 2  
 Estrógenos  
 AINE  
 Educación

---

Notas: HLA: antígeno de leucocito humano. LDL: lipoproteína de densidad baja.

---



Diferentes estudios han demostrado una susceptibilidad y heterogeneidad genética en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, de manera que se conocen hasta el momento cuatro locus en el genoma humano que se relacionan con la enfermedad de Alzheimer:

1. Gen en el cromosoma 21, que codifica la proteína precursora del *amiloide* (PPA) y está relacionada con un 2%-3% del Alzheimer familiar.
2. Gen en el cromosoma 14 que codifica la *presenilina 1*, la cual está relacionada en un 70% con los casos de enfermedad de Alzheimer de inicio precoz.
3. Gen homólogo al cromosoma 14, que codifica la *presenilina 2*, descrito en Alemania en la enfermedad de Alzheimer familiar.
4. Gen en el cromosoma 19, que codifica la *apoproteína APOE4* y es un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad de Alzheimer.
5. Cromosomas 12 y 10, recientemente descritos.

Desde el punto de vista anatomopatológico existen las siguientes alteraciones:

1. **Ovillos neurofibrilares argirófilos.** Son depósitos filamentosos ubicados en el interior de las neuronas originados por componentes anormales del citoesqueleto neuronal. Estos filamentos contienen *proteínas TAU* provenientes de los microtúbulos neuronales. El mayor compromiso se observa en las grandes neuronas de la corteza y el hipocampo.
2. **Placas seniles o amiloides.** Son fibrillas de material amiloide que se acumulan fuera de las neuronas y las paredes arteriales. Se encuentran fundamentalmente en la corteza e hipocampo.
3. **Pérdida notable de las neuronas colinérgicas** de los núcleos de *Meynert* (en la parte basal del cerebro anterior).

Desde el punto de vista bioquímico hay una disminución de la *acetilcolina* y de la enzima *acetilcolinesterasa* que sintetiza la acetilcolina.

El electroencefalograma puede ser normal en presencia de un gran deterioro mental, aunque puede observarse disminución de la actividad alfa, actividad lenta delta y theta. La TC del cráneo revela alteraciones no patognomónicas, que normalmente se observan en los ancianos: atrofia cerebral difusa (aumento de la profundidad de las circunvoluciones) y dilatación ventricular; es de gran utilidad para descartar causas potencialmente tratables como hematomas subdurales, hidrocefalia normotensiva y neoplasias. La RM cerebral evidencia atrofia cortical en el hipocampo. También son útiles estudios funcionales como el PET-CT o SPECT, con los cuales se observa disminución en el metabolismo regional de la glucosa y del flujo sanguíneo regional.

Las manifestaciones clínicas más resaltantes de la enfermedad de Alzheimer son trastornos de la memoria, cognitivos, de juicio, de personalidad, de la praxia y del lenguaje:

1. **Alteraciones de la memoria.** Es un síntoma prominente y precoz. Al principio, la pérdida de la memoria se refiere a hechos recientes (amnesia anterógrada) y en las avanzadas a hechos remotos (amnesia retrógrada).
2. **Trastornos cognitivos.** Existe un trastorno de la comprensión con dificultad para manejar los conocimientos; se pierde la capacidad de aprender nuevos conceptos o información; hay desorientación visoespacial (olvida en dónde dejó el carro o la vía de regreso a la casa),

dificultad para manejar finanzas, usar el teléfono o hacer un cálculo matemático elemental. Grave deterioro del pensamiento abstracto (no puede interpretar un proverbio, no halla semejanzas o diferencias entre dos objetos; por ej., un avión y un pájaro). Existen dificultades en la disposición de palabras y conceptos.

3. **Alteraciones del juicio.** Se observa una pérdida de la capacidad para valorar las alternativas y actuar correctamente; por ej., al preguntarle qué hacer en caso de un incendio, respondería: “Me baño por el calor”. También puede haber delirio, alucinaciones e ilusiones visuales.
4. **Alteraciones de la personalidad.** Los pacientes presentan exageración o inversión de los rasgos de la personalidad; los familiares comentan: “es una caricatura del que era”, “ya no es él”. Se observa dificultad para el control de los impulsos y las reglas sociales, se desnuda sin el menor pudor, se torna grosero y excéntrico, aparecen conductas sexuales inapropiadas con personas extrañas y/o familiares, se observa mal arreglo personal, manipula los excrementos, tiende a deambular y descuida su higiene. Existe una labilidad emocional importante (el paciente llora al extremo de conmovérsele al médico), irritabilidad, indiferencia afectiva, ansiedad y depresión. El curso del pensamiento se encuentra enlentecido.
5. **Alteraciones de la praxia (apraxia).** Incapacidad para llevar a cabo movimientos y gestos con una finalidad determinada, por ej., se desviste con dificultad o no saluda con la mano. Las funciones motoras (fuerza muscular) permanecen estables hasta etapas finales de la enfermedad.
6. **Lenguaje.** El paciente puede cursar con anomias (dificultad para reconocer el nombre de un objeto señalado, en ausencia de afasia); parafasias (palabras impropriadamente aplicadas, pero con cierto parecido; por ej. lápiz por bolígrafo); palilalia (repetición continua patológica de una palabra o frase) o ecolalia (repetición inmediata de la palabra que se le dice). No puede tomar parte en una conversación con varias personas; tiene dificultad para conseguir las palabras correctas. En etapas avanzadas pueden ocurrir afasias.

## **TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR O LEVE DEBIDO A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

### **Criterios diagnósticos del DSM-V para el trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la enfermedad de Alzheimer**

- A.** Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B.** Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos dos dominios).
- C.** Se cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue:

**Para el trastorno neurocognitivo mayor.** Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si cumple las condiciones siguientes:

1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas.
2. Aparecen los tres siguientes:

- Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada o en pruebas neuropsicológicas seriadas).
- Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
- Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

Si no se cumple lo anterior debe diagnosticarse la enfermedad de Alzheimer posible.

**Con un trastorno neurocognitivo leve.** Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer, mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares. Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer posible si no se detecta ninguna evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares:

1. Evidencias claras de declive de la memoria y el aprendizaje.
2. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
3. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

**D.** La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico.

1. La presencia del déficit cognitivo múltiple se manifiesta por:
  - Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente).
  - Una (o más) de las siguientes alteraciones: afasia, apraxia, agnosia y alteración de la ejecución (por ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción).
2. El déficit cognitivo en cada uno de los criterios A1 y A2 provoca un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representa una merma importante del nivel previo de la actividad.
3. El curso se caracteriza por ser de inicio gradual y un deterioro cognitivo continuo.
4. El déficit cognitivo de los criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:
  - Otras enfermedades del SNC que provocan déficit de la memoria y cognición (por ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva o tumor cerebral).
  - Enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (por ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y niacina, hipercalcemia, neurosífilis o infección por VIH).
  - Enfermedades inducidas por sustancias.

5. El déficit no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirio.
6. La alteración no se explica por la presencia de otro trastorno (por ej., trastorno depresivo mayor o esquizofrenia).

## **TRASTORNO NEUROCOGNITIVO VASCULAR MAYOR O LEVE (DEMENCIA VASCULAR)**

Se atribuye a la enfermedad aterosclerótica cerebral que lleva a infartos pequeños y sucesivos en el tejido cerebral, generalmente de la sustancia blanca, con o sin focalización neurológica demostrable. Se identifican al menos tres categorías: la demencia multiinfarto, la demencia por afectación difusa de la sustancia blanca, denominada encefalopatía aterosclerótica subcortical o enfermedad de Binswanger, y la demencia por infarto estratégico (único y de pequeño tamaño localizados en el tálamo, giro angular y el territorio de la arteria cerebral posterior). La TC y la RM cerebrales pueden revelar microinfartos silenciosos.

La demencia vascular es más frecuente en el sexo masculino después de los 65 años por los factores de riesgo para enfermedad vascular cerebral; se evidencia por lo general a los 3 meses del ictus cerebrovascular y se pueden asociar enfermedades como hipertensión arterial, arritmias cardíacas, infarto del miocardio, dislipidemias y vasculitis. Es una demencia de inicio relativamente rápido y hay un empeoramiento psicomotor escalonado con labilidad emocional, deterioro cognitivo y depresión. Resaltan signos neurológicos focales como hiperreflexia osteotendinosa, hemiparesias, signo de Babinski, movimientos labiales de chupeteo, disartria, mutismo, rigidez y convulsiones. Cuando existe compromiso cortical aparece en forma aguda amnesia, afasia, apraxia y agnosia; si es subcortical, retardo psicomotor, poca concentración, indecisión y apatía mental; en el giro angular (lóbulo parietal), pérdida de la memoria, disfasia, desorientación visoespacial y agrafia; tálamo paramedial: apatía, lentitud, pérdida de la memoria, parálisis ocular y estupor.

### **Criterios diagnósticos DSM-V para el trastorno neurocognitivo vascular mayor o leve**

- A.** Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B.** La sintomatología clínica es compatible con una etiología vascular como lo sugiere cualquiera de los criterios siguientes:
  1. El inicio de los déficits cognitivos presenta una relación temporal con uno o más episodios de tipo cerebrovascular.
  2. Las evidencias del declive son notables en la atención compleja (incluida la velocidad de procesamiento) y en la función frontal ejecutiva.
- C.** Existen evidencias de la presencia de una enfermedad cerebrovascular en la anamnesis, en la exploración física o en el diagnóstico por neuroimagen (por ej: RM cerebral), consideradas suficientes para explicar los déficits neurocognitivos.
- D.** Los síntomas no se explican mejor con otra enfermedad cerebral o trastorno sistémico.

Se diagnostica un trastorno neurocognitivo vascular probable si aparece alguno de los siguientes criterios, pero en caso contrario se diagnosticará un trastorno neurocognitivo vascular posible.

1. Los criterios clínicos se respaldan con evidencias de diagnóstico por neuroimagen, en que aparece una lesión parenquimatosa significativa atribuida a una enfermedad cerebrovascular.
2. El síndrome neurocognitivo presenta una relación temporal con uno o más episodios cerebrovasculares documentados.
3. Existen evidencias de enfermedad cerebrovascular, tanto clínicas como genéticas (por ej., arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía).

Se diagnostica un trastorno neurocognitivo vascular posible si se cumplen los criterios clínicos, pero no existe diagnóstico por neuroimagen y no se ha establecido una relación temporal entre el síndrome neurocognitivo y uno o más episodios cerebrovasculares.

1. La presencia de déficit cognitivo se manifiesta por:
  - Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente).
  - Una o más de las siguientes alteraciones: afasia, apraxia, agnosia y alteración de la ejecución o “funciones ejecutivas” (por ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción).
2. El déficit cognitivo en cada uno de los criterios A1 y A2 provoca un deterioro significativo de la actividad laboral o social, y representa una merma importante del nivel previo de actividad.
3. Los síntomas y signos neurológicos (por ej., exageración de los reflejos tendinosos profundos, respuesta de extensión plantar, parálisis pseudobulbar, anomalías en la marcha, debilidad de una extremidad) o las pruebas de laboratorio, son sugerentes de la presencia de una enfermedad cerebrovascular, se estiman etiológicamente relacionadas con la alteración, por ej., infartos múltiples que involucran la corteza y/o la sustancia blanca subcortical o periventricular.
4. El déficit cognitivo no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirio.

## **TRASTORNO NEUROCOGNITIVO FRONTOTEMPORAL MAYOR O LEVE (ENFERMEDAD DE PICK)**

Es la clásica demencia frontotemporal. Ocurre en la edad media de la vida (50 a 60 años de edad). Clínicamente no existe una forma satisfactoria para diferenciarla de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en la enfermedad de Pick es notable la afectación de los lóbulos frontal y temporal que produce inicialmente cambios de la conducta y la personalidad: euforia, embotamiento afectivo, pérdida de las normas de educación, desinhibición y apatía o inquietud. Se observan también cambios del carácter y alteraciones del comportamiento que evolucionan finalmente hacia un deterioro de la inteligencia, memoria y lenguaje. Existe un gran estado depresivo, indiferencia, reflejos primitivos (cabecero, chupeteo y prehensión) y ocasionalmente manifestaciones extrapiramidales. Desde el punto de vista anatomopatológico presenta atrofia cerebral selectiva de los lóbulos frontales y temporales; microscópicamente se observan los cuerpos de inclusión argentófilos intraneuronales de Pick.

## **Criterios diagnósticos DSM-V para el trastorno neurocognitivo frontotemporal mayor o leve**

**A.** Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.

**B.** El trastorno presenta un inicio insidioso y una progresión gradual.

**C.** Aparece variante del comportamiento o variante del lenguaje:

**1.** Variante del comportamiento

- Tres o más de los siguientes síntomas comportamentales:
  - Desinhibición del comportamiento.
  - Apatía o inercia.
  - Pérdida de simpatía o empatía.
  - Comportamiento conservador, estereotipado o compulsivo y ritualista.
  - Hiperoralidad y cambios dietéticos.
- Declive destacado de la cognición social o de las capacidades ejecutivas.

**2.** Variante de lenguaje:

- Declive destacado de la habilidad para usar el lenguaje, ya sea en forma de producción del habla, elección de las palabras, denominación de objetos, gramática o comprensión de las palabras.

**D.** Ausencia relativa de las funciones perceptuales (percepciones) motora, aprendizaje y memoria.

**E.** La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico.

Se diagnostica un trastorno neurocognitivo frontotemporal probable si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario se diagnosticará un trastorno neurocognitivo frontotemporal posible.

1. Evidencias de una mutación genética causante de un trastorno neurocognitivo frontotemporal, ya sea en los antecedentes familiares o con una prueba genética.
2. Evidencias de una afección desproporcionada del lóbulo frontal o temporal en el diagnóstico por la neuroimagen.

Se diagnostica un trastorno neurocognitivo frontotemporal posible si no hay evidencias de una mutación genética y no se ha hecho un diagnóstico por la neuroimagen.

## **TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR O LEVE CON CUERPOS DE LEWY (DEMENCIA DEL TIPO DE CUERPOS DE LEWY)**

Patología muy parecida a la enfermedad de Alzheimer desde el punto de vista clínico. Resalta la existencia de unas estructuras eosinofílicas o cuerpos de Lewy, localizadas en el citoplasma de las neuronas de la sustancia negra y el *locus ceruleus*. La lesión de estas estructuras origina un déficit de dopamina, hecho que explica las manifestaciones extrapiramidales de la enfermedad. Es notable la fluctuación de los síntomas, signos de extrapiramidalismo (parkinsonismo con rigidez e hipocinesia), alucinaciones visuales precoces y bien definidas, ilusiones sistematizadas,

deterioro del juicio, alteraciones de la vigilia o atención, caídas, síncope, y son notables la *poca tolerancia a los neurolépticos* y la predisposición al síndrome neuroléptico maligno.

### **Criterios diagnósticos del DSM-V para el trastorno neurocognitivo mayor o leve con cuerpos de Lewy**

- A.** Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B.** El trastorno presenta un inicio insidioso y una progresión gradual.
- C.** El trastorno cumple una combinación de características diagnósticas esenciales y características diagnósticas sugestivas de un trastorno neurocognitivo probable o posible con cuerpos de Lewy.

Se diagnostica un trastorno neurocognitivo mayor o leve probable, con cuerpos de Lewy cuando el individuo presenta dos características esenciales o una característica sugestiva y una o más características esenciales. Se diagnostica un trastorno neurocognitivo mayor o leve posible, con cuerpos de Lewy, cuando el individuo presenta solamente una característica esencial o una o más características sugestivas:

1. Características diagnósticas esenciales:
  - Cognición fluctuante con variaciones pronunciadas de la atención y el estado de alerta.
  - Alucinaciones visuales recurrentes bien informadas y detalladas.
  - Características espontáneas de parkinsonismo, con inicio posterior a la evolución del declive cognitivo.
2. Características diagnósticas sugestiva:
  - Cumple el criterio de trastorno del comportamiento del sueño REM.
  - Sensibilidad neuroléptica grave.

**D.** La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico.

### **TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR O LEVE DEBIDO A ENFERMEDAD POR PRIONES (ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB)**

Es una entidad de aparición presenil (alrededor de los 50 años), rápidamente progresiva y de curso fatal en menos de 3 años; se le incrimina una etiología por virus neurotrópicos lentos. Las manifestaciones demenciales están asociadas a signos neurológicos piramidales y extrapiramidales (temblor, rigidez, movimientos coreoatéticos y sacudidas mioclónicas espontáneas o inducidas); además, puede haber ataxia, déficit visual y atrofia muscular. La tríada característica es demencia, mioclonías y una actividad periódica en el EEG (cambios focales con ondas trifásicas); la TC cerebral es normal. La biopsia cerebral revela una pérdida de neuronas que dan un aspecto esponjiforme a la corteza, por lo que se le llama “encefalopatía esponjiforme subaguda”.



## **Criterios diagnósticos según la CIE-10**

1. Deben darse los criterios generales de demencia.
2. Progresión muy rápida de la demencia con desintegración virtual de todas las funciones cerebrales superiores.
3. Aparición (generalmente después o simultáneamente a la demencia) de una variedad de signos y síntomas neurológicos: piramidales, extrapiramidales, cerebelosos, afasia y alteraciones visuales.

## **DEMENCIA ALCOHÓLICA**

En esta condición existe un trastorno marcado de la conducta, memoria, juicio, personalidad y orientación. Son resaltantes las manifestaciones de celos, suspicacia y pérdida de la conciencia moral. Los trastornos neurológicos más notables son la disartria, los temblores y las convulsiones. La demencia alcohólica está en relación directa con la ingesta de alcohol y se debe diferenciar de la psicosis de Korsakov, en la cual, a la ingesta alcohólica se asocian carencias nutritivas, en particular de tiamina.

En la psicosis de Korsakov resaltan la amnesia, la desorientación y las confabulaciones (narración de hechos irreales que carecen de fundamento). Cursa con lesiones pelagroides y polineuropatía periférica. Puede ser reversible con tratamiento nutricional y polivitamínico; sin embargo, muchos casos persisten con amnesia y falta de conciencia de enfermedad, sobre todo cuando el paciente continúa con la ingesta alcohólica. Otra entidad a tener en cuenta en los alcohólicos es la encefalopatía de Wernicke, caracterizada por una polineuropatía con trastornos de la marcha y desviación de los movimientos oculares hacia los lados, que responde prontamente a la tiamina.

## **Criterios diagnósticos del DSM-V para el trastorno neurocognitivo mayor o leve inducido por sustancias o medicamentos**

- A.** Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B.** El deterioro neurocognitivo no sucede exclusivamente en el transcurso de un síndrome confusional y persiste más allá de la duración habitual de la intoxicación o la abstinencia agudas.
- C.** La sustancia o medicamento involucrado, así como la duración y la magnitud de su consumo, son capaces de producir el deterioro neurocognitivo.
- D.** El curso temporal de los déficits neurocognitivos es compatible con el calendario de consumo y abstinencia de la sustancia o medicación (es decir, los déficits se mantienen estables o mejoran tras un período de abstinencia).
- E.** El trastorno neurocognitivo no puede atribuirse a ninguna otra afección médica y no puede explicarse mejor por otro trastorno mental.

## **TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR O LEVE DEBIDO A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (ENFERMEDAD DE PARKINSON)**

Al comienzo de esta enfermedad, la alteración de la esfera intelectual no es tan notable como en las demencias primarias; obviamente se inicia con manifestaciones extrapiramidales: rigidez, ataxia, temblores o corea. El paciente luce apático, lento en la comprensión y el razonamiento (bradipsiquia), lento en los movimientos (bradicinesia), camina arrastrando los pies, hay deterioro de la memoria de evocación, luce más bien como olvidadizo. Hay descuido en la apariencia personal, indecisión, se ve abandonado y aislado de las relaciones interpersonales. El juicio se pierde en las etapas avanzadas de la enfermedad. El lenguaje es disártrico, con voz apagada y lenta en la respuesta verbal.

### **Criterios diagnósticos del DSM-V para el trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la enfermedad de Parkinson**

- A.** Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B.** El trastorno aparece en el transcurso de la enfermedad de Parkinson establecida.
- C.** El trastorno presenta un inicio insidioso y una progresión rápida.
- D.** El trastorno neurocognitivo no puede atribuirse a ninguna otra afección médica ni puede explicarse mejor por otro trastorno mental.

Se debe diagnosticar un trastorno neurocognitivo mayor o leve probablemente debido la enfermedad de Parkinson si se cumplen los criterios 1 y 2. Se debe diagnosticar un trastorno neurocognitivo mayor o leve posiblemente debido la enfermedad de Parkinson si solo se cumple el criterio 1 o 2:

1. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).
2. La enfermedad de Parkinson precede claramente al inicio del trastorno neurocognitivo.
3. Deben darse los criterios generales de demencia.
4. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson.
5. Ausencia de alteraciones cognitivas atribuibles a la medicación antiparkinsoniana.
6. No hay evidencia por la historia, por el examen físico o por investigaciones especiales de posible causa de demencia, incluyendo otras formas de enfermedad cerebral, daño o disfunción (por ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad por VIH, enfermedad sistémica como hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico, hipercalcemia o abuso de alcohol o drogas).

Si los criterios también se cumplen para la demencia en la enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío, esta categoría debería usarse en combinación con la enfermedad de Parkinson.

## **TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR O LEVE DEBIDO A LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (ENFERMEDAD DE HUNTINGTON)**

La enfermedad de Huntington es hereditaria, autosómica dominante, comienza generalmente a partir de la tercera década de la vida, es progresiva y se debe al compromiso del núcleo estriado del cerebro. Se caracteriza por movimientos coreicos bruscos y sacudidas de cualquier músculo esquelético. Los movimientos anormales, algunas veces preceden las manifestaciones psicóticas, depresión, irritabilidad, ansiedad o el deterioro mental (déficit de la memoria, capacidad de ejecución). La TC cerebral revela ensanchamiento progresivo de la región intercaudada de los ventrículos laterales.

### **Criterios diagnósticos DSM-V para el trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la enfermedad de Huntington**

- A.** Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B.** Se observa un inicio insidioso y una progresión gradual.
- C.** Existe enfermedad de Huntington clínicamente establecida o existe riesgo de la misma en función de los antecedentes familiares o las pruebas genéticas.
- D.** El trastorno neurocognitivo no puede atribuirse a ninguna otra afección médica ni puede explicarse mejor.

## **DEMENCIA ASOCIADA A HIDROCEFALIA NORMOTENSIVA (SÍNDROME DE HAKIM-ADAMS)**

Se debe a procesos isquémicos desmielinizantes de la sustancia blanca periventricular. Ocurre con relativa frecuencia alrededor de los 60 años de edad. Cursa con cierto grado de demencia, bradicinesia, trastornos de la marcha tipo parkinsoniano, le cuesta levantar los pies “marcha magnética” y presenta incontinencia urinaria por relajación de esfínteres; se conoce como tríada de Hakim-Adams al trastorno de la marcha, alteración cognitiva e incontinencia urinaria. En ellos, la TC revela dilatación de los ventrículos, particularmente de los cuernos frontales, con escasa o nula atrofia cortical y una presión del líquido cefalorraquídeo normal. Un alto porcentaje de estos pacientes mejora con una derivación ventrículo-peritoneal.

## **TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR O LEVE DEBIDO A INFECCIÓN POR VIH (COMPLEJO DE DEMENCIA ASOCIADO AL SIDA)**

También llamada encefalopatía por VIH o demencia asociada al VIH; ocurre en un 25% en las etapas avanzadas de la enfermedad y se ha relacionado con la destrucción multifocal difusa directa del virus sobre la sustancia blanca y las estructuras subcorticales del SNC. Se caracteriza por deterioro de la capacidad para concentrarse y ejecutar tareas complejas, olvido, alteraciones conductuales (apatía y falta de iniciativa) y dislexia. También se puede observar marcha insegura, ataxia, temblor, adiadococinesia, hipertonia muscular, hiperreflexia osteotendinosa, incontinencia de esfínteres y signos positivos de liberación frontal. Puede ocurrir agitación,

ideas delirantes, alucinaciones y una manía leve. La TC revela atrofia cerebral y dilatación de los ventrículos. El LCR muestra niveles elevados de  $\beta$ 2-microglobulina, neopterinina y ácido quíno-línico. La mejoría del cuadro se observa con el tratamiento antirretroviral específico del sida.

### **Criterios diagnósticos DSM-V para el trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a infección por VIH**

- A.** Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B.** Existe una infección documentada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- C.** El trastorno neurocognitivo no se explica mejor por otra afección distinta de un VIH, incluidas enfermedades cerebrales secundarias como una leucoencefalopatía multifocal progresiva o una meningitis criptocócica.
- D.** El trastorno neurocognitivo no puede atribuirse a ninguna otra afección médica ni puede explicarse mejor por otro trastorno mental.

Exámenes paraclínicos (recomendados por la Academia Americana de Neurología): hemograma completo, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas hepáticas, pruebas tiroideas, determinación de ácido fólico y Vit B<sub>12</sub>, serología para sífilis y sida y, TC o RM cerebral.

### **Criterios diagnósticos DSM-V para el trastorno neurocognitivo debido a un traumatismo cerebral**

Trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a un traumatismo cerebral:

- A.** Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B.** Existen evidencias de un traumatismo cerebral, es decir impacto en la cabeza o algún otro mecanismo de movimiento rápido o desplazamiento del cerebro dentro del cráneo, con uno o más de los hallazgos siguientes:
  - 1. Pérdida de consciencia.
  - 2. Amnesia postraumática.
  - 3. Desorientación y confusión.
  - 4. Signos neurológicos (por ej., diagnóstico por la imagen neurológica que demuestra la lesión, convulsiones de nueva aparición, marcado empeoramiento de un trastorno convulsivo preexistente, reducción de los campos visuales, anosmia, hemiparesia).
- C.** El trastorno neurocognitivo se presenta inmediatamente después de producirse un traumatismo cerebral o inmediatamente después de recuperar la consciencia y persiste pasado el período agudo postraumático.

## **TRATAMIENTO**

El paciente con trastorno neurocognitivo mayor o leve amerita una evaluación integral exhaustiva y conciente desde el punto de vista médico y psiquiátrico. Es importante la interacción multidisciplinaria del internista, el neurólogo, el psiquiatra, psicólogo clínico, las enfermeras y los trabajadores sociales. El trabajo más importante del médico consiste en descartar la existencia de enfermedades orgánicas potencialmente curables. Los familiares más cercanos y las personas

a quienes concierne la salud del paciente cumplen un papel importante en el interrogatorio, apoyo y seguimiento ambulatorio. Es trascendental una buena historia heredofamiliar, social y ambiental; las pruebas psicológicas son indispensables para determinar el grado de deterioro y el curso de la alteración mental; y solo las debe realizar un neuropsicólogo con amplia experiencia.

## Medidas generales

Aunque el paciente con demencia tiene la capacidad de aprendizaje disminuida, no es totalmente inútil intentar cualquier ayuda educativa. Se deben estimular las funciones psicomotoras aún conservadas, como deambular, control de esfínteres y pequeñas actividades domésticas (jugar con los niños, dominó, leer, escuchar radio y ver televisión) o terapia ocupacional (bordar y regar las matas). Debe eliminársele toda responsabilidad, protegerlo contra lesiones físicas y evitar su aislamiento a toda costa. En líneas generales se le debe proporcionar un medio ambiente placentero, acogedor, tranquilo y físicamente seguro, evitar los accidentes (alfombras, escaleras, pisos resbaladizos, estufas). El paciente debe sentirse querido, reconocido, aceptado y útil. Se deben vigilar las condiciones higiénicas y dietéticas.

## Tratamiento farmacológico

En su mayoría es sintomático y dependerá de las manifestaciones:

1. **Manifestaciones de psicosis, ideación paranoide e ideas delirantes.** Se pueden usar los antipsicóticos atípicos, que tienen menos efectos extrapiramidales, como quetiapina, de 12,5 a 200 mg VO diarios, clozapina (puede producir agranulocitosis), risperidona, de 0,25 a 2 mg VO diarios, u olanzapina a dosis bajas (2,5 a 10 mg VO diarios). Los aumentos de dosis deben hacerse de forma gradual.
2. **Labilidad emocional e insomnio.** Usar en las noches: flunitrazepam, 0,5 a 1 mg VO o flurazepam, 15 a 30 mg VO. También se pueden emplear las benzodiazepinas de corta duración, como el lorazepam 0,5 a 2 mg VO diarios u oxazepam. Pueden utilizarse anti-depresivos como trazodona 25-50 mg/día VO hasta una dosis máxima de 200 mg/día y mirtazapina a la dosis de 7,5 mg/día VO hasta una dosis máxima de 30 mg/día.
3. **Agresividad y agitación psicomotora.** Estos síntomas también se manejan con antipsicóticos atípicos a bajas dosis.
4. **Depresión.** Como primera elección se utiliza el escitalopram a la dosis de 5 mg/día VO hasta 10 mg/día y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina o sertralina). La sertralina es la más indicada de este grupo por la poca interacción con el citocromo p450 y mínimos efectos anticolinérgicos (la paroxetina es la más anticolinérgica), a la dosis inicial de 25 mg/día VO hasta una dosis máxima de 100 mg/día, la fluoxetina a la dosis de 5 a 30 mg/día VO. También puede utilizarse el citalopram (5-20 mg/día VO, con aumento progresivo de dosis).
5. **Deterioro cognitivo y de la memoria.** Se usan los inhibidores de la *acetilcolinesterasa*, que favorecen la neurotransmisión colinérgica central al aumentar los niveles de acetilcolina en la sinapsis (impiden la degradación de la acetilcolina). Son útiles, particularmente en los estadios tempranos de la enfermedad, cuando aún están conservadas algunas funciones cerebrales. No detienen la acumulación de los ovillos neurofibrilares o las placas seniles,

pero retardan y mejoran levemente el deterioro cognitivo; lamentablemente, no modifican la progresión de la enfermedad a estados finales. A continuación se hace una descripción somera de ellos (TABLA 64).

**TABLA 64.** Medicamentos usados para mejorar la cognición y funcionalidad de los pacientes con demencia.

| Parámetro            | Donepezilo      | Rivastigmina                    | Galantamina      | Memantina         |
|----------------------|-----------------|---------------------------------|------------------|-------------------|
| Mecanismo            | IAC             | IAC-IBC                         | IAC-MRN          | AR-NMDA           |
| Dosis mg/día         | 5-10            | 3-12 VO, y 4,6-9,5-13,3 parches | 8-24             | 5-20              |
| Intervalo            | OD              | OD-BID                          | OD               | OD                |
| Titulación (semanas) | 4-6             | 2-4                             | 4                | 1                 |
| Con comidas          | Indiferente     | SI                              | SI               | Indiferente       |
| Metabolismo          | Hepático        | No hepático                     | Hepático         | Renal             |
| Efec. adversos       | Diarrea y mareo | Vómitos y mareos                | Vómitos y mareos | Diarreas y mareos |
| Indicación           | Leve a moderada | Leve a moderada                 | Leve a moderada  | Moderada a grave  |
| Adherencia (%)       | 33,8            | 35,1                            | 17,1             | 14                |

IAC: inhibidor de la acetilcolinesterasa. IBC: inhibidor de la butirilcolinesterasa. MRN: modulador del receptor nicotínico. AR-NMDA: antagonista de los receptores de n-metil-D-aspartato. OD: diaria. BID: dos veces diarias. Titulación: lapso de espera en semanas para poder aumentar la dosis. Titulación: lapso de espera en semanas para poder aumentar la dosis. Indiferente si se administra con las comidas. Adherencia: cumplimiento del tratamiento a las 52 semanas de su instauración.

## Inhibidores de la enzima *acetilcolinesterasa* (IAC)

**Donepezilo.** Es un piperidino que inhibe la *colinesterasa*. Mejora notablemente la memoria, orientación, lenguaje y razonamiento. No causa hepatotoxicidad; a dosis altas produce manifestaciones colinérgicas, aunque a dosis bajas también dan estas manifestaciones y depende de la susceptibilidad del individuo (bradicardia, úlcera péptica, retención urinaria, broncoespasmo, náusea, diarrea e insomnio). Se debe evitar el uso concomitante del ketoconazol. La dosis es de 5 mg/día VO por 4 semanas e incrementar hasta 10 mg/día, si es tolerada.

**Rivastigmina.** Es un carbamato selectivo cerebral altamente inhibidor de la *acetilcolinesterasa* y *butirilcolinesterasa* en la corteza e hipocampo; es un IAC de segunda generación. Alcanza su acción a las 10 horas y los efectos adversos son vómito, diarrea y anorexia. La dosis inicial es de 1,5 mg VO c/12 h por 2 semanas, 3 mg VO c/12 h por 2 semanas, 4,5 mg VO c/12 h por 2 semanas, luego se puede incrementar la dosis máxima de 6 mg VO c/12 h si es tolerada. Los efectos adversos causados con la dosis máxima efectiva de 12 mg VO se pueden evitar con el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja de no ocasionar trastornos gastrointestinales. Además, al ofrecer una liberación continua y regular del fármaco evita los efectos pico-valle. Se inicia con parches de 5 cm<sup>2</sup> (4,6 mg) en la espalda (la mejor zona de absorción y de menor dificultad para ser retirados por el paciente). Se debe cambiar cada 24 horas y si es tolerado, la titulación se hace cada cuatro semanas, con parches de 10 cm<sup>2</sup> (9,5 mg), y luego, 15 cm<sup>2</sup> (13,3 mg).

**Galantamina.** Es otro inhibidor de la *colinesterasa* que bloquea los receptores, tanto muscarínicos como nicotínicos. Puede producir náuseas y vómitos. La dosis de galantamina es de 4 mg VO c/12 h por 4 semanas, luego, 8 mg VO c/12 h por 4 semanas hasta la dosis máxima de 12 mg VO c/12 h si es tolerada. Si se utiliza la presentación de liberación prolongada, la dosis es de 8 mg/día VO por 4 semanas, luego, 16 mg/día por 4 semanas hasta la dosis máxima de 24 mg/día si es tolerada.

## Antagonistas de receptores NMDA

**Memantina.** Es un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que reduce el deterioro cognitivo; se recomienda asociarlo a los IAC y no como monoterapia. La dosis inicial es de 5 mg/día VO por una semana, luego 5 mg VO dos veces diarias por una semana; luego, 5 mg VO en la mañana y 10 mg VO en la noche por una semana. La dosis máxima es de 10 mg VO dos veces diarias, si es tolerada,

**Metrifonato.** Profármaco que es transformado en fármaco activo, el 2, 2-diclorovinil dimetil fosfato (DDVP), el cual actúa por unión covalente con la *acetilcolinesterasa*, lo que resulta en una inhibición prolongada y estable de esta enzima. Mejora la función cognitiva y global. Produce efectos muscarínicos (náuseas, vómitos, diarreas y bradicardia) y calambres en las piernas. La dosis es de 50 mg VO diarios.

**Xanomelina.** Es un agonista de los receptores colinérgicos muscarínicos.

**Aducanumab (Aduhelm).** En junio del 2021, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó el Aduhelm (aducanumab) para tratar a pacientes con enfermedad de Alzheimer mediante la vía de aprobación acelerada, según la cual la FDA aprueba un medicamento para una enfermedad grave o potencialmente mortal que puede proporcionar un beneficio terapéutico significativo sobre los tratamientos existentes cuando se demuestra que el medicamento tiene un efecto sobre un criterio de valoración sustituto que es razonablemente probable que prediga un beneficio clínico para los pacientes y existe cierta incertidumbre sobre el beneficio clínico del fármaco.

Aduhelm es la primera terapia novedosa aprobada para la enfermedad de Alzheimer desde 2021. Quizás lo más significativo es que Aduhelm es el primer tratamiento dirigido a la fisiopatología subyacente de la enfermedad de Alzheimer, la presencia de placas de beta amiloide en el cerebro. Los ensayos clínicos de Aduhelm fueron los primeros en mostrar una reducción en estas placas, que son un hallazgo distintivo en el cerebro de los pacientes con Alzheimer, y por tanto se espera una reducción en el declive clínico de los pacientes que padecen esta devastadora forma de demencia. El Aduhelm (aducanumab) es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une principalmente a los agregados de A $\beta$  (beta amiloide), a los oligómeros solubles y también a las fibrillas insolubles. El análogo del aducanumab puede atravesar la barrera hematoencefálica y dirigirse a su objetivo con eficacia, eliminando aparentemente la toxicidad del beta amiloide.

Los efectos pueden monitorizarse mediante la PET. Como todos los medicamentos tienen efectos adversos o secundarios, los más frecuentemente reportados en los estudios clínicos



fueron: cefalea, náuseas, confusión, visión borrosa, desorientación. Otra advertencia para el Aduhelm es el riesgo de reacciones de hipersensibilidad que incluyen angioedema y urticaria. Sin embargo, estos efectos fueron reportados en un bajo porcentaje, pero hay que tenerlos en cuenta.

En vista de que se trata de una aprobación acelerada, la FDA advirtió a la farmacéutica que desarrolló la molécula, que aún después de su aprobación debe seguir realizando estudios de eficacia clínica del medicamento en los pacientes, y si los resultados no fueran favorables, se les retiraría de inmediato la aprobación, con la consecuente retirada del mercado.

La dosis recomendada es una infusión mensual del medicamento. Aunque es esperanzador la aprobación de este medicamento, habrá que hacer seguimiento a ver si se confirma su eficacia clínica y no aparecen otros eventos adversos que lleven a la suspensión de la aprobación del fármaco. Aún no ha sido aprobado por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), quienes se encuentran discutiendo aún los pros y los contra de esta aprobación.

**Tratamiento no farmacológico.** Respecto a los tratamientos no farmacológicos centrados en las alteraciones cognitivas, se encuentran la estimulación cognitiva, el entrenamiento cognitivo y la rehabilitación cognitiva. Se consideran terapias “blandas” y son efectivas para enlentecer y mitigar el curso del trastorno neurocognitivo, sea degenerativo o vascular; así como como para alentar al paciente y a sus familiares en intervenciones que brinden alivio y minimicen la posible aparición de depresión secundaria a la desesperanza o fatalismo. La estimulación y rehabilitación cognitiva debe ser diseñada para cada paciente de acuerdo a su reserva cognitiva y funciones comprometidas y aplicada por personal calificado, idealmente un neuropsicólogo.

### **Estrés del cuidador inmediato**

El tratamiento de un paciente con demencia, invariablemente también implica el tratamiento de la familia y, especialmente, del cuidador inmediato. El estrés emocional, físico y económico asociado con el cuidado de un familiar con demencia, es enorme. El 50% de los cuidadores inmediatos del paciente se enferman de ansiedad, depresión, aislamiento, abuso de alcohol o sustancias ilícitas o enfermedad física; esta entidad se conoce como síndrome del cuidador y es de igual interés clínico, como la enfermedad del paciente a quien se cuida. Si se presta atención al cuidador inmediato y a la familia, el paciente con enfermedad de Alzheimer u otro trastorno neurocognitivo requerirá menos hospitalizaciones y se retardará su institucionalización. La estrategia debe comenzar precozmente, incluso sugiriendo la asistencia a psicoterapia o a grupos de soporte. El cuidador inmediato debe tener tiempo para consultar al médico, para cuidarse así mismo y para relacionarse con otras personas. La Asociación para la Enfermedad de Alzheimer puede ayudar en los sitios donde está organizada.

### **Bibliografía**

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Arlington, VA. 2013.
- American Psychiatric Association. Reference guide to the diagnostic criteria from DSM-V. 2013.
- Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, Suplemento del DSM-5. Quinta edición. Octubre 2018

- A NICE-SCIE Guidelines on supporting people with dementia and their carers in health and social care. 2007.
- Comunicado de prensa de la FDA: La FDA otorga aprobación acelerada para medicamento contra la enfermedad de Alzheimer. Junio 2021. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information>.
- Cummings J. Un parche transdérmico para la enfermedad de Alzheimer. *Neurology*. 2007; 69(4) suppl 1: S14-2.
- Dementia and Cognitive Impairment Diagnosis and Treatment Guidelines. Group Health Cooperative. December 2012.
- Folstein M, Folstein S, Mchucgh P. Mini Mental State Examination. A practical method for grading the mental state of patients for the clinician. *J. Psych Res*. 1975; 12: 189-198.
- Gellenberg A, Hopkins H. Depression in primary care medicine. *Am J Med*. 2007; 120: 105-108.
- Langa M, Foster N, Larson E. Mixed dementia. *JAMA*. 2004; 292: 2901-2908.
- Mayeux R. Clinical practice, early Alzheimer disease. *New Engl J Med*. 2010; 362(23): 2194-201.
- Millán-Pascual LF. Tipos básicos y Clasificación Etiopatogénica de las demencias. 3ª edición, Alberto Alcócer. En: *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid, editorial Panamericana, 2006, pp. 43-49.
- Montañés MP, Cano, CS. Aspectos generales de las demencias. Descripción y diagnóstico. En: *Diplomado en Demencias*. Instituto de Envejecimiento, pontificia Universidad Haveriana. Colombia. 2007, pp. 12-16.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler RS, et al. Memantine Study Group. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1333-1341.
- Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016 Sep 1; 537(7618): 50-6.
- Sicras-Mainar A, Vergara J, León-Colombo T, Febrer L, Rojas-Gutierrez J. Patrones de persistencia de medicaciones antidemencia. *Rev Neurol*. 2006; 43: 449-453.
- Small GW. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *New Engl J Med*. 2007; 355: 2652-63.
- Van Es MA & van den Berg LH. Alzheimer's disease beyond APOE. *Nat Genet*. 2009; 41(10): 1047-8.
- Van Oijen M, et al. Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol*. 2007; 61(5): 403-10.
- Zarowitz B, Stefanacci R, Hollenack K, O'Shea T, Gruber J, Tangalos E. Alzheimer disease: the application of evidence-based principles of care in older persons. *J Am Med Direct Assoc*. 2007; 8(3): 183-93.

## CAPÍTULO 37

# TRASTORNOS AFECTIVOS

MAGALLY OLIVARES, TRINO BAPTISTA

### INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad se conocía la depresión; Hipócrates, considerado el padre de la medicina occidental, fue el primero en describir los trastornos del ánimo y definió la melancolía como: “*una grave dolencia caracterizada por intensa tristeza originada por el efecto de la bilis negra sobre el cerebro. El miedo y la tristeza, cuando ocurren durante mucho tiempo, constituyen una afección melancólica*”. La depresión es de alta prevalencia: la OMS estima que actualmente 264 millones de personas en el mundo presentan la enfermedad, y constituye una de las principales causas de discapacidad y sufrimiento en las sociedades occidentales. Además se calcula que en países de escasos recursos económicos, 76%-85% de las personas que sufren trastornos mentales no tienen acceso a la asistencia y tratamientos adecuados. La depresión es una enfermedad psiquiátrica que exhibe una compleja heterogeneidad etiológica, clínica y fisiopatológica. Tradicionalmente se ha relacionado con un déficit de neurotransmisores (serotonina, noradrenalina, dopamina) en el espacio sináptico. Sin embargo, investigaciones recientes apuntan a fenómenos que se suceden en el espacio intraneuronal a través de segundos y terceros mensajeros. El Manual de Diagnóstico y Estadística de Enfermedades Mentales (DSM-V), actualizado y revisado en el 2013 por la Asociación Americana de Psiquiatría, incluye varios tipos de depresión bajo la categoría de “trastornos afectivos o del humor” y los clasifica en primarios y secundarios.

**Primarios (no atribuibles o debidos a otra enfermedad).** Incluyen la depresión mayor y otros como: distimia, bipolaridad, ciclotimia y trastorno esquizoafectivo.

**Secundarios (atribuibles o debidos a otra enfermedad médica).** Cáncer, infarto del miocardio, enfermedades autoinmunes, hipotiroidismo y diabetes mellitus. Aquí se incluyen las alteraciones *del ánimo inducidas por medicamentos*, como hipotensores (reserpina y metildopa), corticoesteroides, anticonceptivos y sedantes. También los trastornos *adaptativos con estado de ánimo depresivo*. Este tipo de depresión es el resultado de una respuesta desproporcionada ante una situación identificable, y se le llama **depresión reactiva o exógena**.

A continuación, se describen someramente los diferentes tipos de depresión observados en la práctica clínica, y se especifican los criterios diagnósticos, según el DSM-IV y el CIE-11 (Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión). Se señalan de igual manera los cambios más importantes en el recientemente publicado DSM-V, particularmente en el trastorno bipolar y sus episodios depresivos, a menudo observados en esta enfermedad.

## DEPRESIÓN MAYOR

Es una enfermedad relativamente común, a menudo grave, recurrente y costosa, que afecta más a personas entre los 18 y 44 años de edad. El riesgo es mayor en amas de casa, solteros, personas sin estudios universitarios, desempleados y con una situación socioeconómica cercana a la pobreza. Clínicamente se caracteriza por ánimo triste, abulia y/o anhedonia, deterioro de la autoestima, sentimientos de desesperanza, inutilidad y pesadumbre; profundo desamparo, reducción de la energía, anorexia, insomnio, bradipsiquia, tendencias hipocondríacas, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, ansiedad, agitación, ideas de culpa/minusvalía/desesperanza/muerte, ideación suicida estructurada o no, y en casos graves síntomas psicóticos como alucinaciones y/o pensamiento delirante. La depresión, la ansiedad y el insomnio en muchas ocasiones coexisten en el paciente y es común presentar de manera inicial alguna de estas manifestaciones que, de no ser atendido y resuelto adecuadamente, genera los otros dos síntomas.

### Criterios de episodio de depresión mayor (DSM-V)

**A.** Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas en un período de dos o más semanas, y que representa un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser: 1. Estado de ánimo deprimido o 2. Pérdida del interés o de la capacidad para el placer (abulia/anhedonia). No incluye síntomas debido a condiciones médicas, ideas delirantes o alucinaciones:

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día.
2. Disminución del interés o la capacidad para el placer.
3. Pérdida o aumento significativo de peso o cambios significativos de apetito.
4. Insomnio o hipersomnia.
5. Agitación o lentecimiento psicomotor.
6. Fatiga.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpa.
8. Disminución de la capacidad para pensar, tomar decisiones o concentrarse.
9. Ideación suicida recurrente.

**B.** Los síntomas requieren cumplir las siguientes condiciones:

1. Provocar malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes en la actividad del individuo. Afectan la funcionalidad del paciente.
2. No llenar los criterios para el episodio mixto (manía y depresión).
3. No ser debidos al efecto fisiológico directo de una sustancia (por ej., una droga o un medicamento) o una enfermedad médica (por ej., hipotiroidismo), ni ser mejor explicados por circunstancia de duelo (pérdida de un ser querido).
4. No persistir durante más de 2 meses ni estar caracterizados por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o lentitud psicomotora.
5. No deben estar superpuestos a esquizofrenia, formas esquizofrenoides, psicosis y otros.

**Nota:** en el DSM-V, la presencia de duelo no excluye el diagnóstico de depresión mayor.

### **Criterios para el episodio maníaco (DSM-V)**

**A.** Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).

**B.** Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es solo irritable):

1. Autoestima exagerada o grandiosidad.
2. Disminución de la necesidad de dormir (por ej., se siente descansado con solo tres horas de sueño).
3. Más hablador de lo habitual o verborreico.
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado.
5. Distrabilidad (por ej., la atención se desvía demasiado fácil hacia estímulos externos banales o irrelevantes).
6. Aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo, los estudios o el sexo) o agitación psicomotora.
7. Se involucra excesivamente en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (por ej. en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas).

**C.** La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a sí mismo o a los demás, o si hay síntomas psicóticos.

**D.** Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (droga o medicamento) ni a una enfermedad médica (por ej., hipertiroidismo).

**Nota:** Los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por un tratamiento antidepresivo (medicamento, terapia electroconvulsiva, terapéutica lumínica), no deben diagnosticarse como trastorno bipolar.

### **Criterios para el episodio hipomaniaco (DSM-V)**

1. Un período diferenciado durante el cual el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días, y que es claramente distinto del estado de ánimo habitual.
2. Igual a lo expresado para el trastorno maníaco.
3. El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático.
4. La alteración del estado de ánimo y el cambio de actividad son observables por los demás.
5. El episodio no es lo suficientemente grave para provocar un deterioro laboral o social importante o que requiera hospitalización, ni hay síntomas psicóticos.

## TRASTORNO DISTÍMICO (CIE-11)

1. Presencia de un período de al menos dos años del estado de ánimo deprimido de forma continua o constantemente recurrente. Los periodos intermedios de ánimo normal, raramente duran más de unas pocas semanas y no existen episodios de hipomanía.
2. Ninguno (o casi ninguno) de los episodios de depresión durante este período, de al menos dos años, tiene la gravedad o duración suficientes como para satisfacer los criterios de trastorno depresivo recurrente leve.
3. Por lo menos en algunos de los períodos de depresión deben hallarse presentes tres o más de los síntomas siguientes:
  - Disminución de la vitalidad o de la actividad.
  - Insomnio.
  - Pérdida de confianza en sí mismo o sentimientos de inferioridad.
  - Dificultad para concentrarse.
  - Llanto fácil.
  - Pérdida de interés o satisfacción por actividades sexuales o placenteras.
  - Sentimientos de desesperanza o desesperación.
  - Sentimientos de incapacidad para enfrentarse con las responsabilidades habituales de la vida diaria.
  - Pesimismo sobre el futuro o cavilaciones sobre el pasado.
  - Aislamiento social.
  - Menor locuacidad de lo habitual en el sujeto.

**Nota:** Si es necesario, puede especificarse si el trastorno es de comienzo precoz (en la adolescencia tardía o en la segunda década) o tardío (generalmente en la tercera o quinta década), tras un episodio de trastorno del humor (afectivo).

## TRASTORNOS BIPOLARES

El trastorno bipolar es una alteración caracterizada por episodios recurrentes y alternados en su mayoría de depresión y manía, de ahí que anteriormente se le llamaba “psicosis maniaco depresiva”. Es de tendencia hereditaria y comienza alrededor de los 25 años, aunque puede iniciarse en la pubertad o senectud. Se asocia a enfermedades cardiovasculares como: hipertensión arterial, enfermedad coronaria, síndrome metabólico y migraña; también a reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico. Hasta un 15% de los pacientes se suicida. Lo habitual es que los episodios de alteración estén separados por intervalos de salud mental. Existen dos tipos de trastorno bipolar, I y II. El *trastorno bipolar I* cursa con uno o más episodios maníacos, habitualmente acompañados por episodios depresivos mayores, tiene una prevalencia entre 0,4%-1,6% y se distribuye por igual en ambos sexos. El *trastorno bipolar II* presenta uno o más episodios depresivos mayores acompañados por al menos un episodio hipomaniaco; su prevalencia oscila entre 0,4%-4% y es más frecuente en mujeres.

Es importante establecer el diagnóstico diferencial entre el bipolar II y la depresión mayor unipolar, ya que el tratamiento es muy diferente. Afortunadamente, el pronóstico del paciente bipolar es bastante favorable, solo una décima parte se hace crónico. Sin embargo, debe acom-

pañarse de una actividad psicoterapéutica en el que se trabaje la importancia preventiva del tratamiento constante. Los episodios de enfermedad pueden estar modulados por rasgos de la personalidad o de trastornos de la personalidad preexistentes. Los hombres mejoran más rápidamente que las mujeres. Existe el término *trastorno bipolar no especificado*; el cual no cumple cabalmente con los criterios de un trastorno bipolar típico. El **trastorno ciclotímico** se caracteriza por al menos dos años de numerosos episodios de síntomas hipomaníacos que no cumplen los criterios para un episodio maníaco en sí; igualmente, numerosos episodios de síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio de depresión mayor.

El **trastorno esquizoafectivo** es una alteración episódica en el que los requisitos de diagnóstico de la esquizofrenia y un episodio afectivo (depresivo, maníaco, mixto) se cumplen dentro del mismo episodio de enfermedad, ya sea de forma simultánea o con unos días de diferencia. Pueden presentarse alteraciones psicomotoras, incluida la catatonía. Los síntomas deben haber persistido durante al menos un mes. Los síntomas no son una manifestación de otra patología médica y no se deben al efecto de una sustancia o medicamento.

## TRATAMIENTO

En los trastornos afectivos es importante definir si el paciente es capaz de seguir cumpliendo sus funciones habituales, si puede ser tratado en el domicilio o si amerita hospitalización. Se debe insistir en las siguientes medidas para el enfermo:

1. Vigilar la alimentación.
2. Mantener una rutina simple de vida hasta que la convalecencia este bien establecida.
3. Vigilar estrictamente el momento en el cual se esté recuperando la depresión debido a la alta incidencia de suicidios durante esta fase.
4. Insistirle al paciente en que se recuperará y facilitarle actividades manuales, paseos, lecturas, juegos, actividades sociales y recreativas.
5. Proteger al paciente en la fase maniaca por la tendencia a involucrarse en compromisos financieros y sexuales de alto riesgo. La mejoría se observa cuando disminuyen los comentarios de autodesprecio o autoacusación y las quejas hipocondríacas, cuando mejora el patrón del sueño y aumenta la actividad y el interés en compartir socialmente con otras personas. La psicoterapia cumple un papel importante en la recuperación y reajuste interpersonal de estos pacientes. La mejor respuesta se observa en las depresiones “exógenas o reactivas”.

Se ha usado con gran éxito la terapia electroconvulsiva en pacientes que presentan depresión psicótica grave y que no responden a los medicamentos antidepresivos, exista intolerancia a ellos o cuando haya la necesidad de mejoría rápida (grandes ideas autodestructivas e incapacidad de alimentarse o cuidarse por sí mismo). Dado que los trastornos afectivos tienden a recurrir, es necesario establecer una alianza sólida con el paciente y su familia.

## Medicamentos antidepresivos (clasificación)

### Antidepresivos tricíclicos

- **Primarios o clásicos:** amitriptilina, imipramina, clomipramina, nortriptilina, doxepina, trimipramina, desipramina y amineptina.



- **Secundarios o tetracíclicos:** maprotilina, amoxapina, desipramina, tianeptina y amineptina.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** fluoxetina, sertralina, paroxetina, litoxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina (ISRD):** amineptina y bupropión.
- **Inhibidores específicos de la recaptación de serotonina y dopamina:** banzinaprina.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN):** reboxetina y oxaprotilina.
- **Inhibidores específicos de la recaptación de serotonina y noradrenalina:** venlafaxina, milnaciprán y duloxetina.
- **Inhibidores específicos de la recaptación de dopamina y noradrenalina:** nomifensina.
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa A-B:** tranilcipromina y fenelzina.
- **Inhibidores reversibles de la recaptación de monoaminoxidasa A (RIMA):** moclobemida, taloxotona y brofaromina.

### Antidepresivos atípicos

Combinan efectos sobre la recaptación y bloqueo de receptores: trazodona, mirtazapina, nefazodona.

Los antidepresivos se usan en pacientes con síndrome depresivo y trastornos bipolares en episodio depresivo con estricto control y uso de estabilizadores del estado de ánimo; aunque también se ha ampliado su uso en la bulimia, dolores crónicos, neuropatías periféricas, dolor neuropático, pánico con agorafobia, trastorno de ansiedad, enuresis, trastorno obsesivo-compulsivo y fibromialgia. En este último cuadro, hasta el 40% de los pacientes pueden tener depresión. Los antidepresivos tricíclicos, y los inhibidores duales de la recaptura de noradrenalina y serotonina manifiestan el mejor efecto tanto en el dolor, como en el humor depresivo.

### Antidepresivos tricíclicos primarios y secundarios

Su uso ha disminuido con el advenimiento de los nuevos antidepresivos con menos efectos adversos, sin embargo, su eficacia sigue siendo alta. Su acción se debe a múltiples mecanismos: inhiben la recaptura de serotonina y noradrenalina, son anticolinérgicos-muscarínicos M1, antagonistas adrenérgico  $\alpha_1$  y son antihistamínicos. Los efectos adversos más importantes son:

1. **Acción anticolinérgica:** sequedad de la boca, visión borrosa, diaforesis, retención urinaria, constipación. Pueden precipitar “crisis” en el glaucoma de ángulo cerrado agudo.
2. **Efectos cardiovasculares:** hipotensión ortostática, taquicardia y trastornos de la conducción cardíaca, particularmente con dosis altas. Tienen propiedades proarrítmicas (parecidas a la quinidina), causan bloqueo cardíaco, depresión de la contractilidad, arritmias graves, paro cardíaco y muerte súbita. Deben usarse con extrema precaución en los pacientes cardíopatas, sobre todo si hay trastornos de la conducción auriculoventricular o bloqueos de rama. Los que tienen mayor efecto cardíaco son la amitriptilina y la imipramina; los menos cardiotoxicos son la nortriptilina y la desipramina. La trimipramina es muy efectiva en adultos mayores, no causa hipotensión ortostática, tiene excelente efecto hipnótico y es efectivo contra la ansiedad. El uso racional de los antidepresivos tricíclicos incluye

evaluación cardiovascular y electrocardiograma antes del tratamiento y durante la terapia, especialmente 1 a 2 semanas después de haberlo iniciado.

- 3. Efectos sobre el sistema nervioso central:** sedación, embotamiento, sobreestimulación, inquietud, ansiedad y temblor. Pueden disminuir el umbral de crisis comiciales y causar convulsiones con historia de cuadros previos, o sin ellos; la maprotilina está totalmente contraindicada en pacientes con trastornos comiciales. Los tricíclicos más sedantes son la amitriptilina, clomipramina, trimipramina y doxepina. Los menos sedantes son imipramina, nortriptilina, desipramina y protriptilina, por lo que se pueden usar durante el día. La amitriptilina (o su equivalente) se comienza con 25 mg VO diarios y se aumenta progresivamente a 75 o 100 mg en el curso de dos semanas; dosis de hasta 200 mg diarios son usadas infrecuentemente por los psiquiatras. La dosis debe reducirse gradualmente para evitar síntomas de abstinencia como inquietud, malestar, ansiedad y un cuadro semejante al resfriado (escalofríos, coriza, sudoración, cefalea, mialgias y náuseas).

Debido a sus propiedades anticolinérgicas deben administrarse con precaución a los enfermos con retención urinaria y glaucoma de ángulo cerrado. Se debe a su vez monitorizar las pruebas de la función hepática y el recuento leucocitario, ya que se han reportado casos hepatitis y depresión de la médula ósea. Las contraindicaciones absolutas de los tricíclicos son infarto del miocardio reciente, arritmias cardíacas, e insuficiencia cardíaca. Las contraindicaciones relativas son glaucoma de ángulo cerrado, hiperplasia prostática, hepatopatías, nefropatías y en el primer trimestre del embarazo.

### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

Potencian la neurotransmisión serotoninérgica por una inhibición selectiva y potente de la bomba de recaptación de serotonina en la neurona presináptica. Producen menos efectos anticolinérgicos, cardiovasculares y sedación. Las manifestaciones adversas son cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, inquietud, agitación psicomotriz, insomnio, astenia y letargia. He aquí algunas consideraciones particulares sobre los ISRS:

**Paroxetina.** Tiene escasos efectos cardiovasculares aún en presencia de enfermedad coronaria, por lo que es útil por tiempo prolongado en el adulto mayor con depresión, trastornos bipolares, trastornos obsesivos-compulsivos, cefalea crónica psicógena y pánico. Existe un preparado de liberación prolongada de paroxetina, el cual disminuye más aún los efectos adversos y garantiza una mejor distribución en el organismo a la dosis única, diaria.

**Sertralina, paroxetina y fluvoxamina.** Se han usado con seguridad en el embarazo.

**Fluoxetina.** Por ser la de acción lenta (además estimulante), no se recomienda en pacientes que requieran una pronta recuperación o en agitados. Por tener una vida media prolongada es útil cuando el paciente no es constante con la toma del medicamento y cuando hay historia de síntomas por interrupción de fármacos.

**Sertralina, citalopram y escitalopram.** Son los que menos interactúan con otros fármacos; por lo que son muy útiles cuando el paciente recibe múltiples medicamentos.

**Mirtazapina y venlafaxina.** Se pueden usar en conjunto con la warfarina.

**Citalopram y el escitalopam.** No tienen efecto sobre la conducción cardíaca o la tensión arterial, razón por la que son útiles en los adultos mayores. Tampoco afectan hígado, riñón y médula ósea.

### **Antidepresivos atípicos (trazodona, mirtazapina, nefazodona)**

Se pueden usar con seguridad en los adultos mayores, en horas de la mañana, así como en cardiopatas. He aquí algunas consideraciones de estos productos:

**Trazodona.** Se usa cuando el paciente no responde a los antidepresivos tricíclicos; es un buen sedante hipnótico, tiene pocas propiedades anticolinérgicas y afecta moderadamente la conducción cardíaca; infrecuentemente produce priapismo, que requiere la pronta intervención del urólogo para evitar la pérdida irreversible de la erección.

**Mirtazapina.** Es un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico. Estimula la neurotransmisión serotoninérgica mediada por la noradrenalina y la serotonina (5HTA1) a través de un antagonismo de los receptores centrales adrenérgico  $\alpha_2$  y un bloqueo postsináptico de los receptores serotoninérgicos (5-HT-2A y 5-HT-3A). Es útil en la depresión leve o moderada, especialmente la del adulto mayor, cuando se quiere una pronta remisión de los síntomas de ansiedad e insomnio. Los efectos adversos son aumento de apetito, obesidad, sequedad bucal, mareos y sedación, por lo que se debe usar en las noches.

**Nefazodona.** Es un inhibidor de la recaptación de serotonina y antagonista de los receptores 5-HT-A2 de la serotonina. Produce letargia, mareos y sequedad bucal.

### **Otros antidepresivos**

**Bupropión.** Es un inhibidor débil de la recaptación de noradrenalina, pero poderoso de la recaptación de dopamina, por lo que es estimulante (muy útil para la apatía); produce insomnio, ansiedad, cefalea, temblor, sequedad bucal y constipación. Se ha utilizado como coadyuvante para dejar de fumar.

**Venlafaxina.** Es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y de serotonina, útil en aquellos pacientes que presentan un estado mixto de depresión y ansiedad.

**Agomelatina.** Es un agonista de receptores melatoninérgicos MT1 y MT2 y antagonista de los 5-HT-2C. Se han reportado casos de toxicidad hepática, por lo que se recomienda estar atentos ante signos tóxicos precoces.

**Inhibidores de la monoaminoxidasa.** Inhiben las enzimas que desdoblan la noradrenalina y la serotonina en el espacio sináptico. Se deben evitar los alimentos que contengan tiramina, como quesos madurados, yogur, cambures, aguacate, habas, chocolate, hígado, cerveza, vinos tintos, arenques, higos secos y alimentos que contengan glutamato monosódico, porque pueden desencadenar una crisis hipertensiva. A pesar de ser muy efectivos, estos medicamentos son poco empleados en la actualidad por sus marcados efectos adversos, sus múltiples interacciones farmacológicas y los cuidados de alimentación que se deben tomar.

## Otros medicamentos

**Carbonato de litio.** El uso de este fármaco es eficaz para disminuir la gravedad y prevenir la recurrencia de los episodios maníacos y depresivos de la enfermedad bipolar. Sin embargo, cuando se produce depresión durante el tratamiento con litio se debe asociar un antidepresivo. La eficacia del tratamiento es independiente de la edad, sexo o duración de la enfermedad. Es efectiva en un 50%-70% de los pacientes; se observa poca respuesta en pacientes con grandes conflictos o con síntomas recurrentes de manía, depresión o paranoia. Dado que el litio requiere de 7 a 10 días para alcanzar su efecto terapéutico, en la fase inicial de la manía se recomienda los antipsicóticos (haloperidol, olanzapina, quetiapina o ziprasidona) y anticonvulsivantes como el ácido valproico o la carbamazepina. Tiene una vida media de 24 a 36 horas, por lo que se puede indicar en una sola toma diaria; sin embargo, el fraccionar la dosis 2 o 3 veces al día reduce los efectos adversos como el temblor fino, náuseas, diarrea ligera, poliuria y sed. Los efectos tóxicos del litio son cefalea, vómito, poliuria, disartria, ataxia, confusión, incontinencia urinaria, arritmias, hipotiroidismo con bocio (se debe controlar periódicamente la TSH, T<sub>3</sub>L y T<sub>4</sub>L); el temblor se controla con propranolol. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal, trastornos tiroideos, cardiopatías, epilepsia y adultos mayores. Los adultos sanos toleran una dosis de carbonato de litio de 600 mg VO dos veces diarias, la dosis se debe aumentar hasta alcanzar niveles plasmáticos de 0,8 a 1,2 mEq/L (el uso de AINE y diuréticos eleva los niveles séricos). Es importante hacer controles periódicos de litemia y tener en cuenta que es efectivo solo en la bipolaridad, no tiene beneficios comprobados en los trastornos orgánicos.

**Carbamazepina, oxcarbazepina, ácido valproico y lamotrigina.** Son anticonvulsivantes que coadyuvan en la estabilización del estado de ánimo, en la impulsividad asociada a la organicidad, en trastornos afectivos orgánicos y en episodios depresivos recurrentes, resistentes al tratamiento con antidepresivos. Son útiles también cuando los pacientes no responden al litio. La carbamazepina se administra a la dosis de 600 a 1.200 mg VO día; el ácido valproico o valproato de sodio 1.000-1.500 VO día. Al utilizar estos medicamentos deben hacerse chequeos periódicos de su concentración en sangre, con el fin de evitar dosis infraterapéuticas o toxicidad por el fármaco. La oxcarbazepina, es un derivado estructural de la carbamazepina con notable menor efecto sobre el metabolismo hepático (citocromo p450), por lo que se prefiere cuando la función de este órgano se encuentra comprometida. Tiene efecto sedante sinérgico con el alcohol, por lo que debe evitarse el consumo del mismo. La dosis recomendada es de 600 mg VO al día, dividido en 2 tomas de 300 mg cada una. Estos estabilizadores son particularmente efectivos cuando predominan los episodios de manía en el paciente con bipolaridad. La lamotrigina se indica en dosis de 100-400 mg VO día, dividida en 2 o 3 tomas para evitar efectos adversos como diplopía, embotamiento mental y erupción cutánea. Siempre se deben iniciar con dosis bajas y titular lentamente mientras se hacen reevaluaciones del paciente. Es particularmente efectiva en pacientes con bipolaridad y en la ciclotimia en quienes predominan los episodios depresivos sobre los maníacos.

## Antidepresivos comúnmente usados y sus dosis diarias vía oral

**Antidepresivos tricíclicos.** Amitriptilina, 25-100 mg; imipramina, 75-300 mg; clomipramina y trimipramina, 50-150; nortriptilina, 10-100 y doxepina a la dosis de 100 a 200 mg.

**Antidepresivos tricíclicos secundarios o tetracíclicos.** Maprotilina, 75 a 150 mg; amoxapina, 100 a 300 mg; desipramina, 150 mg; tianeptina, 12,5 mg dos o tres veces diarias, y amineptina, 100 a 200 mg en las mañanas.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.** Fluoxetina, 20 a 40 mg; sertralina 25 a 100 mg; paroxetina, 20 a 40 mg; fluvoxamina, 100 a 200 mg; citalopram, 20-40 mg, y escitalopram, 10 a 20 mg.

**Agentes atípicos.** Mirtazapina, 15 a 30 mg en las noches; trazodona, 100 a 400 mg, y agomelatina, 25 mg.

**Inhibidores de la monoaminoxidasa.** Isocarboxacida, 20-30 mg; fenelzina, 45-90 mg, y tranilcipromina, 30-60 mg.

**Otros.** Bupropión 100 a 300 mg; duloxetina, 30-60 mg, y venlafaxina, 75-150 mg.

## Bibliografía

- American Psychiatric Association. Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-V. American Psychiatric Publishing, 2013.
- Baptista T, Valero E, Novoa-Montero D y Torres RA. Prevalencia de algunos trastornos mentales específicos en cuatro comunidades rurales en Trujillo, Venezuela. Archivos Venezolanos de Psiquiatría y Neurología 1999; 45(93): 17-27.
- Baptista T, Sandia I, Serrano A et al. Trastorno bipolar: comorbilidad no psiquiátrica. En: Primeras guía práctica clínica del Colegio Venezolano de Neuropsicofarmacología para el abordaje del paciente con trastorno bipolar. Caracas, 2012, capítulo 9.
- DelBello MP, Kadakia A, Heller V, Singh R, Hagi K. Systematic review and network meta-analysis: efficacy and safety of second-generation antipsychotics in youths with bipolar depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2022 Feb; 61(2): 243-254.
- Elkjær E, Mikkelsen MB, Michalak J, Mennin DS. Motor alterations in depression and anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2022 Nov 15; 317: 373-387.
- Feeney A, Hock RS, Fava M, Hernández Ortiz JM. Antidepressants in children and adolescents with major depressive disorder and the influence of placebo response: A meta-analysis. J Affect Disord. 2022 May 15; 305: 55-64.
- Furukawa Y, Hamza T, Cipriani A, Furukawa TA. Optimal dose of aripiprazole for augmentation therapy of antidepressant-refractory depression: preliminary findings based on a systematic review and dose-effect meta-analysis. Br J Psychiatry. 2022 Aug; 221(2): 440-447.
- Gomes FA, Cerqueira RO, Lee Y, Mansur RB. What not to use in bipolar disorders: A systematic review of non-recommended treatments in clinical practice guidelines. J Affect Disord. 2022 Feb 1; 298(Pt A): 565-576.
- Gunesse, et al. At cross national study of the course of persistent pain in primary care. Pain. 2001; 92: 195-200.
- IsHak WW, Burt T, Sederer LL. Medida de resultados en psiquiatría, Barcelona. España. 2017.
- Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Okuya M, Hatano M. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. Mol Psychiatry. 2023 Jan; 28(1): 402-409.

- Merikangas, K. The true prevalence of bipolar II disorder. *Current Opinions in Psychiatry*. 2012; 25(1): 19-23.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). CIE-11. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Undécima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Organización Mundial de la Salud, 2018. Entró en vigor en enero 2022. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
- Pearce M, Garcia L, Abbas A, Strain T, Schuch FB. Association between physical activity and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022 Jun 1; 79(6): 550-559.
- Roosen L, Sienaert P. Evidence-based treatment strategies for rapid cycling bipolar disorder, a systematic review. *J Affect Disord*. 2022 Aug 15; 31-37.
- Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Psychol*. 2022 Jun; 61(2): 287-305.
- Simon GE, Vonkorff M, Picinelli M, et al. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1329-1335.
- Smith-Apeldoorn SY, Veraart JK, Spijker J, et al. Maintenance ketamine treatment for depression: a systematic review of efficacy, safety, and tolerability. *Lancet Psychiatry*. 2022 Nov; 9(11): 907-921.
- Stahl SM. Antidepressants. 3a Edición. Cambridge University Press. New York. 2009
- Strawbridge R, Kurana S, Kerr-Gaffney J, Jauhar S. A systematic review and meta-analysis of treatments for rapid cycling bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2022 Oct; 146(4): 290-311. Review.
- Tang E, Zhang M, Chen Y, Lin Y. Recognition of affective prosody in bipolar and depressive conditions: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022 Sep 15; 313: 126-136.

## CAPÍTULO 38

# TRASTORNOS ESQUIZOFRÉNICOS

TRINO BAPTISTA, NELISSA CRISTINA DE POOL-SANTAMARÍA,  
CAROLINA ISABEL CARRILLO-RIVAS

### INTRODUCCIÓN

Los trastornos esquizofrénicos son alteraciones mentales crónicas que se inician en el paciente con una relativa normalidad intelectual (al menos en la etapa inicial) y claridad de la conciencia. Se caracterizan por delirios, alucinaciones auditivas, falta de lógica, asociaciones confusas, pérdida del sentido de la realidad y, con frecuencia, un estado de ánimo frío, distante o incomprensible (hipotimia). Son resaltantes los **trastornos del pensamiento** (ideas delirantes) y de la **percepción** (alucinaciones). La enfermedad se acompaña de un deterioro progresivo de las actividades cotidianas, la higiene personal y las relaciones interpersonales. La palabra esquizofrenia significa “escisión de la mente”; los pensamientos, la conducta, las emociones y las asociaciones se fragmentan, aunque estos hechos no son fáciles de percibir en una entrevista clínica aislada. La enfermedad comienza con mayor frecuencia entre los 15 y 35 años de edad, afecta por igual a uno y otro sexo y predomina en las clases socioeconómicas inferiores. La prevalencia en EE. UU. y Venezuela para todas las edades y sexos es de 1% a 1,5%, y la incidencia en las diferentes culturas es de 1,5 a 4,2/10.000 habitantes.

En la etiología de la enfermedad se han incriminado diversos factores: genéticos, biológicos y psicosociales. Es más frecuente cuando existe un antecedente familiar de esquizofrenia y si hay un gemelo monocigótico con la enfermedad, aun separado en otro ambiente; también se habla de alteraciones de los cromosomas 5, 11, 18, 19 y del X. Por otra parte, se ha encontrado una sobreactividad en la sinapsis dopaminérgica del sistema límbico que ocasiona un exceso funcional de la dopamina y explica los llamados síntomas positivos (alucinaciones e ideas delirantes). De hecho, los medicamentos antipsicóticos compiten con los receptores que unen la dopamina. Por otro lado, se detecta una hipoactividad del sistema dopaminérgico del lóbulo frontal que explica los síntomas negativos (hipotimia, y pobreza del lenguaje). Igualmente se ha encontrado una reducción de la actividad de la monoaminoxidasa plaquetaria, indispensable para el desdoblamiento de la dopamina y otros neurotransmisores catecolamínicos. Se ha observado en los estudios neuro-radiológicos que aproximadamente el 25% de los sujetos con esquizofrenia tiene un aumento moderado del volumen de los ventrículos cerebrales y de los surcos corticales, y reducción del tamaño del complejo amígdala-hipocampo.



La esquizofrenia se ha relacionado con ciertas condiciones sociales: madres posesivas, hostiles y ambivalentes que ofrecen a sus hijos “dobles mensajes” o “señales conflictivas”; por ej., “ser solicitado para expresar una opinión y luego censurarlo”, “ser animado para comprar algo y luego criticarlo” y finalmente, padres inadecuados, ausentes o agresivos. De igual manera, en los hogares de estos pacientes puede observarse la expresión intensa y poco productiva de las emociones. Sin embargo, estas características de las familias no son específicas de la esquizofrenia, aunque sí influyen negativamente en el curso de la enfermedad. Se han considerado elementos de mal pronóstico de la esquizofrenia cuando hay un deterioro grave de la personalidad, antecedentes familiares, un mal ajuste social, sexual o laboral, una personalidad premórbida (tendencias esquizoides o paranoides), cuando aparece a una edad temprana, comienzo insidioso, sin factores precipitantes, presencia de síntomas negativos y cuando ocurren brotes repetidos que duran de 1 a 2 años.

La enfermedad es a menudo precedida por una personalidad esquizoide, caracterizada por timidez, reclusión y aislamiento social. Los primeros episodios de la misma pueden coincidir con el inicio de la educación superior, el matrimonio, divorcio, muerte de un ser querido o cualquier situación que aumente las exigencias del individuo. Un 50% de los esquizofrénicos intenta suicidarse una vez en la vida.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En líneas generales, las psicosis se caracterizan por un deterioro en el contacto del individuo con la realidad, a la que evalúa en forma incorrecta según su pensamiento y percepciones. Abundan las ideas delirantes, las alucinaciones, el deterioro afectivo (afecto aplanado o inapropiado) y no hay conciencia de enfermedad. Obviamente, estas alteraciones le impiden afrontar las exigencias de la vida. Según la OMS, las psicosis se clasifican en enfermedades médicas (metabólicas, tóxicas, infecciosas y por lesiones orgánicas cerebrales) y las llamadas actualmente psicosis de origen psicógeno o funcionales (esquizofrenia, psicosis afectivas y estados paranoides). En estas últimas se presume la existencia de alteraciones neuroquímicas no expresadas como anormalidades estructurales definidas.

Los pacientes con esquizofrenia tienen una alta mortalidad por enfermedades cardiovasculares y presentan una frecuencia elevada del síndrome metabólico. En este último participan la predisposición genética y los efectos adversos de los medicamentos antipsicóticos.

## Criterios diagnósticos de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-5) para la esquizofrenia

1. **Síntomas característicos:** dos (o más) de los siguientes; cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):
  - Ideas delirantes.
  - Alucinaciones, etc.
  - Lenguaje desorganizado (por ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia).
  - Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.
  - Síntomas negativos (afecto aplanado, alergia, abulia).

**Nota.** Debe ser positivo al menos uno de los criterios 1-3: ideas delirantes o alucinaciones o lenguaje desorganizado.

2. **Disfunción social/laboral.** Dificultad para mantener el nivel alcanzado en el trabajo o estudio, relaciones interpersonales y cuidado personal. Si la enfermedad comenzó en la infancia o adolescencia, no se ha alcanzado el nivel esperado a nivel interpersonal, académico o laboral.
3. **Duración.** Alteraciones mentales continuas por al menos 6 meses, durante los cuales se cumplió el criterio N° 1. El período de 6 meses puede incluir síntomas prodrómicos o residuales de suficiente intensidad.
4. Exclusión de trastornos esquizoafectivos y del estado de ánimo como depresión unipolar o trastorno bipolar.
5. La enfermedad no es explicable por consumo de sustancias de abuso, medicamentos o por enfermedades médicas.
6. **Relación con un trastorno generalizado del desarrollo.** Si existe el antecedente de autismo u otro trastorno grave del desarrollo se hará el diagnóstico adicional de esquizofrenia solo si se presentan delirio o alucinaciones prominentes por 1 mes como mínimo.

**Especificadores.** Para fines administrativos y de investigación se requiere declarar si se trata del primer episodio (con síntomas completos, o remisión parcial o total), o episodios múltiples (en la actualidad con síntomas completos, o remisión parcial o total), si es un cuadro clínico continuo, o si no se puede especificar. Debe señalarse si existen o no manifestaciones de catatonia.

Actualmente, la tendencia es a dividir las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia en dos perfiles fenomenológicos: el tipo I, o síndrome positivo, con síntomas llamados productivos, y el tipo II, o síndrome negativo, con manifestaciones improductivas llamadas de “empobrecimiento”. Sin embargo, numerosos pacientes presentan una combinación simultánea de ambos. El tipo I se caracteriza por presentar alucinaciones, ilusiones, ideas delirantes, desorganización del pensamiento, excitación psicomotora, logorrea, agresividad, hostilidad, desconfianza, paranoia y catatonia. Este tipo es de mejor pronóstico, responde con mayor facilidad al tratamiento antipsicótico, y puede estar relacionado con hiperdopaminérgica en la vía mesolímbica. El tipo II se caracteriza por deficiencias cognitivas o deterioro mental y social (socialización deficiente o aislamiento social), embotamiento emocional, trastornos afectivos (aplanamiento e hipotimia), trastornos formales del pensamiento y volitivos (apatía), anhedonia, pobreza del lenguaje y trastornos del “yo” (despersonalización y desrealización). Es de pobre pronóstico, se asocia a alteraciones cerebrales estructurales (aumento del volumen de los ventrículos) y deterioro intelectual, y puede estar relacionado con hipodopaminérgica en la vía mesocortical. Su respuesta es menor a los psicofármacos.

Hoy en día se sabe que ningún síntoma o signo aislado es característico ni patognomónico de la esquizofrenia, y que un síntoma en particular puede estar presente o ausente en los diferentes tipos de la enfermedad. De hecho, la esquizofrenia ofrece combinaciones variables de trastornos de la percepción, pensamiento, lenguaje verbal, conducta, afecto y áreas somáticas, las cuales se describen a continuación.

**Trastornos de la percepción.** Se observa una falta de familiaridad con el ambiente e ilusiones (interpretaciones falsas de un estímulo real). Las alucinaciones son comunes, en especial las auditivas persecutorias (por ej., oyen la voz de Dios o del Diablo y son llamados homosexuales).

**Trastornos del pensamiento.** Se observan pensamientos desordenados dentro del contexto de un sensorio claro, pueden ser del contenido, forma o proceso del pensamiento. En los trastornos del contenido, el paciente razona con sus particulares e intrincadas reglas personales de la lógica, que reflejan sus ideas, creencias e interpretación de los estímulos. El ejemplo más claro son las ideas delirantes; a menudo, los delirios de la esquizofrenia son de grandeza y persecución; el paciente puede sentirse dominado por poderes extraños o perseguido por enemigos. Incorpora términos de ciencia-ficción en el contenido del delirio, ideas de referencia (el paciente, al ver dos personas, cree que están hablando o burlándose de él); inserciones de ideas (los pensamientos de otros son insertados en su mente); difusión del pensamiento (su pensamiento se disemina en voz alta, para que los demás lo oigan); robo del pensamiento (los pensamientos son sacados de su mente) y finalmente, control mental por parte de otros. Los trastornos de la forma pueden objetivarse en la forma en la que los pacientes hablan o escriben, con incoherencias, neologismos, ecolalia, verbigeración, ensalada de palabras y mutismo. Los trastornos del proceso del pensamiento incluyen bloqueo mental, fuga de ideas y poca capacidad de abstracción.

**Trastornos del lenguaje verbal.** Se observan diferentes tipos de alteraciones: mutismo, simbolismo (usa símbolos de manera idiosincrática, que hace el lenguaje difícil de entender); incoherencia (sintaxis desorganizada, lenguaje excesivo y sin sentido); verbigeración (repetición sin sentido de la misma palabra o frase que puede durar días) y ecolalia (utiliza parcial o totalmente las palabras del examinador para responderle).

**Trastornos de la conducta.** Incluye un comportamiento estereotipado (se amarra y desamarrar los zapatos reiteradamente), manierismos (como gestos o ademanes exagerados), ecopraxia (repite los movimientos de otros), obediencia automática, negativismo (resistencia a cumplir los mandatos más simples), deterioro del aspecto, flexibilidad cérea (mantiene una posición, aunque sea extraña e incómoda, que puede durar hasta semanas), falta de entusiasmo, aislamiento, suicidio y homicidio.

**Trastornos del afecto.** Incluyen la reducción de las respuestas emocionales (aplanamiento afectivo o hipotimia), falta de simpatía y consideración, angustia, depresión, llanto, exaltación, miedo, labilidad afectiva (cambios rápidos, desde lágrimas a carcajadas), anhedonia (vacío emocional y falta de capacidad para experimentar o aun imaginarse una emoción placentera), respuestas inapropiadas e indiferentes (sonreír cuando se habla de la muerte de alguien). La depresión post-esquizofrénica ocurre dentro de los 12 meses de haber experimentado un episodio esquizofrénico y persistencia de algunos síntomas esquizofrénicos positivos o negativos, con predominio de estos últimos. La depresión es prominente, con una duración de por lo menos dos semanas, y se acompaña de alto riesgo de suicidio y homicidio.

**Trastornos somáticos.** Los esquizofrénicos presentan frecuentemente quejas hipocondríacas, estreñimiento pertinaz (a menudo secundario a los antipsicóticos) e insomnio.

Aunque un paciente puede presentar diferentes formas clínicas de esquizofrenia en el curso de su enfermedad, es conveniente ubicarlo en un grupo definido según clasificaciones actua-

lizadas y universalmente aceptadas como el CIE-10 (*Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. OMS 1992) y el DSM-5 (Manual V de diagnóstico y estadística de la Asociación Americana de Psiquiatría). Ambas clasificaciones son esencialmente comparables. Por razones de brevedad y pragmatismo de esta obra se utiliza solo el DSM-5. Con fines académicos, la esquizofrenia se divide en paranoide, desorganizada (hebefrénica), catatónica, indiferenciada, residual y simple. Existen otras esquizofrenias poco frecuentes, como el trastorno esquizofreniforme no especificado, la esquizofrenia cenestopática y el trastorno esquizo-obsesivo.

En los próximos años observaremos cada vez más referencia a los llamados Criterios de Investigación de Dominio, los cuales incorporan elementos conductuales, afectivos, psicométricos, genéticos y neurofisiológicos a los criterios diagnósticos.

Un paciente puede presentar distintas formas en el curso de la enfermedad; además, el tratamiento médico modifica las características clínicas de los diferentes tipos, hecho este que hace más difícil su diferenciación. Según el DSM-V, la evolución de la esquizofrenia puede ser continua, episódica con síntomas residuales interepisódicos, episódica sin síntomas residuales interepisódicos, episodio único en remisión parcial, episodio único con remisión total, otra forma de evolución y con un período de observación menor de un año. Se describen las formas clínicas más frecuentes de la esquizofrenia y sus manifestaciones más notables.

### **Esquizofrenia paranoide**

Es el tipo más común y generalmente aparece a una edad mayor que otras formas. Son característicos los delirios de persecución, de grandeza, místico-religiosos y las ideas de referencia. Dicen ser controlados por “alguien”. Cuando hay alucinaciones, estas son persecutorias, de risas y con ofensas homosexuales. Estos pacientes, frecuentemente son inteligentes y bien informados, violentos, suspicaces, reservados, aislados y agresivos. Según el DSM-V se describe:

1. Preocupación por una o más ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes.
2. No hay lenguaje incoherente ni comportamiento catatónico o desorganizado, ni afectividad aplanada o inapropiada.

### **Esquizofrenia desorganizada (hebefrénica)**

Comienza entre los 15 y 25 años y resaltan los trastornos afectivos, el aislamiento, el embotamiento afectivo y la abulia, y su conducta se describe como “boba”. Es de evolución crónica, insidiosa, sin remisiones importantes y notable desintegración final. Se caracteriza por una regresión a una conducta desorganizada y pueril; abundan las risas espasmódicas, manierismos, gestos y muecas incongruentes sin motivo alguno. Existe tendencia al chiste de poco ingenio y quejas hipocondríacas. Según el DSM-V:

1. **Predominan:** lenguaje desorganizado, comportamiento desorganizado, afectividad aplanada o inapropiada.
2. No se cumplen los criterios para el tipo catatónico.

## Esquizofrenia catatónica

Se presenta en dos formas: una con una exagerada actividad psicomotora y otra inhibida o “estuporosa” caracterizada por rigidez muscular, flexibilidad cética, mutismo, negativismo, catalepsia, estereotipias, ecopraxia y obediencia automática. Puede ocurrir una reducción casi total de los movimientos y la actividad espontánea (estupor catatónico) o poca acción: el paciente actúa como un autómatas o puede adoptar posturas extrañas (flexibilidad cética). Según el DSM-V (se cumplen dos o más de los siguientes criterios):

1. Inmovilidad motora manifestada por catalepsia (incluida la flexibilidad cética) o estupor.
2. Actividad motora excesiva (que aparentemente carece de propósito y no está influida por estímulos externos).
3. Mutismo o negativismo extremo (resistencia aparentemente inmotivada a todas las órdenes, o mantenimiento de una postura rígida en contra de los intentos de ser movido).
4. Peculiaridades del movimiento voluntario manifestadas por la adopción de posturas extrañas (adopción voluntaria de posturas raras o inapropiadas), movimientos estereotipados, manierismos marcados o muecas llamativas.
5. Ecolalia o ecopraxia.

## Esquizofrenia indiferenciada

Presenta varios rasgos de esquizofrenia sin que haya un claro predominio de uno en particular; cursa con delirios y alucinaciones. No satisface las pautas de los tipos paranoide, desorganizada o catatónica. Según el DSM-V, se cumplen los siguientes criterios:

1. Ausencia de ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado y comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.
2. Hay manifestaciones continuas de la enfermedad, como lo indica la presencia de síntomas negativos o de dos o más síntomas de los enumerados en el criterio A para la esquizofrenia, las cuales están presentes de una forma atenuada (por ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

## Depresión postesquizofrénica

1. Se cumplen los criterios para un episodio de Depresión Mayor (DSM-V).  
**Nota:** El episodio de depresión mayor debe incluir su criterio A1 (estado de ánimo deprimido). No se incluyan síntomas que pueden ser explicados como efectos adversos de la medicación, o síntomas negativos de la esquizofrenia.
2. El episodio de depresión mayor se agrega y ocurre solo durante la fase residual de la esquizofrenia.
3. El episodio de depresión mayor no se debe al efecto fisiológico directo de sustancias psicoactivas o a una condición médica general.

## Esquizofrenia residual

Se destaca por la existencia de brotes esquizofrénicos previos. Un período de por lo menos un año con un síndrome esquizofrénico negativo, con mínima sintomatología de ideas delirantes y

alucinaciones. Resaltan el embotamiento afectivo, el aislamiento social y la conducta excéntrica. La evolución de la esquizofrenia residual puede ser limitada en el tiempo, y representar por tanto un período de transición entre un episodio grave y la remisión completa. Sin embargo, también puede cronificarse durante muchos años con ausencia o presencia de exacerbaciones agudas. Según el DSM-V:

1. Están ausentes las alucinaciones prominentes, el lenguaje desorganizado y la conducta gravemente alterada y/o catatónica.
2. Existen evidencias continuas del trastorno, dadas por la presencia de síntomas negativos o por dos o más de los síntomas enumerados en el criterio A de la esquizofrenia, aunque en forma atenuada, por ej., creencias extrañas o experiencias sensorceptivas inusuales.

### **Esquizofrenia simple**

Es importante el hecho de no tener antecedentes de alucinaciones, ideas delirantes ni otras manifestaciones de un episodio psicótico previo en el contexto de un curso insidioso y progresivo; es de tendencia grave. El paciente tiene un comportamiento extravagante y excéntrico, por lo que es llevado tardíamente al psiquiatra. Se caracteriza por inadaptación, quejas somáticas y alejamiento social con disminución del rendimiento laboral y/o intelectual. Por lo general se observan pocas alucinaciones o ideas delirantes. Estos individuos experimentan síntomas negativos con embotamiento afectivo, abulia, se encierran en sí mismos, con pérdida insidiosa y progresiva del interés, objetivos, deseos, ambiciones e iniciativa, hasta el deterioro completo de la personalidad. Son lentos en sus respuestas, vagabundos, ociosos, desorientados, “unos trabajadores ambulantes”. Según el DSM-V:

1. Desarrollo lento y progresivo, durante un año por lo menos, de todos los siguientes síntomas:
  - Deterioro marcado en el funcionamiento ocupacional o académico.
  - Aparición gradual y progresiva de síntomas “negativos”, tales como inhibición psicomotriz o hipoactividad, claro embotamiento afectivo, pasividad y falta de iniciativa, empobrecimiento de la cantidad o contenido del lenguaje y de la comunicación no verbal (expresión facial, contacto visual, modulación de la voz o postura).
  - Deterioro marcado en la interacción social.
2. Nunca se han cumplido los criterios de la sección A para esquizofrenia.
3. Los síntomas no pueden ser explicados por la presencia de personalidad esquizoide o esquizotípica, otro trastorno psicótico, un trastorno de estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, demencia o un retardo mental. De igual forma, los síntomas no se deben al efecto directo de una sustancia psicotrópica o a una condición médica general.

### **Trastorno esquizofreniforme**

Predominan las alucinaciones visuales con escenas cambiantes, ilusiones, ligera desorientación temporoespacial con una duración menor de 6 meses. La mejoría puede ocurrir espontáneamente y las remisiones son raras.

## TRATAMIENTO

La combinación de la farmacoterapia, la tendencia al tratamiento ambulatorio y la hospitalización breve (1 a 3 semanas) han reducido considerablemente el internado permanente de los esquizofrénicos. Actualmente se estima que solo un 30% de ellos perdura con cierta invalidez en instituciones psiquiátricas. La hospitalización está indicada solo en caso de episodios agudos y cuando existen tendencias suicidas; sin embargo, en nuestro medio, también se justifica en pacientes con desamparo socioeconómico o domicilio alejado. Si bien no hay un tratamiento específico y una curación definitiva de la enfermedad, los síntomas incapacitantes se controlan con farmacoterapia, psicoterapia y tratamiento electroconvulsivo. El pronóstico de la esquizofrenia paranoide y catatónica es bueno; sin embargo, la simple responde poco y la desorganizada es de evolución tórpida.

Un avance importante del tratamiento de la esquizofrenia es el llamado “modelo psicoeducativo”, en el cual se combina la farmacoterapia con el abordaje grupal del paciente y sus familiares para optimizar el manejo clínico, familiar y social. Debe tomarse en cuenta que la familia de una persona con esquizofrenia está sometida a un profundo y permanente estrés. Una institución pionera en Venezuela sin fines de lucro es CATESFAM (Centro de Atención para el paciente con Esquizofrenia y sus Familiares. [www.catesfam.com](http://www.catesfam.com)), la cual se fundó en Maracaibo y tiene extensiones en Falcón, Caracas y Táchira. La mayoría de los servicios de psiquiatría del país y otros países de Latinoamérica han incorporado este modelo a su actividad cotidiana.

### Tratamiento farmacológico

Diferenciamos entre el tratamiento agudo para una crisis de la enfermedad, y el tratamiento de mantenimiento. Debe intentarse en lo posible usar las mínimas dosis útiles, sobre todo cuando el tratamiento es prolongado. Para el mantenimiento, son muy útiles los medicamentos de depósito, los cuales garantizan el cumplimiento del tratamiento, dado que es muy común que el paciente rehúse mantener la medicación en forma constante y disciplinada.

Existen grupos fundamentales de medicamentos antipsicóticos: fenotiazinas (clorpromazina, tioridazina, levomepromazina, trifluoperazina y flufenazina); butirofenonas (haloperidol); los derivados del benzimidazol (pimozida); los noveles, denominados “antipsicóticos atípicos o de segunda generación” (clozapina, risperidona, zotepina, quetiapina, olanzapina, ziprasidona, sertindol, lurasidona, asenapina, paliperidona, amisulpiride, e iloperidona; de tercera generación como el aripiprazol, cariprazina y brexpiprazol, y finalmente, los derivados tioxantenos. Todos los medicamentos antipsicóticos han demostrado ser eficaces para aliviar los síntomas de la esquizofrenia. El curso de la enfermedad depende de la prontitud en el inicio del tratamiento y de la prevención de los brotes psicóticos.

Existen los denominados hipnoinductores o sedantes (quetiapina, clorpromazina, levomepromazina, clozapina y olanzapina), útiles para el control del síndrome positivo: alucinaciones, delirio, ansiedad, hostilidad, hiperactividad e insomnio. Se recomiendan para los pacientes agitados y agresivos; mejoran notable y rápidamente la agitación, beligerancia, insomnio y anorexia. Los incisivos (trifluoperazina, flufenazina, haloperidol y risperidona) se emplean en caso del síndrome negativo (catatónicos, apáticos, inhibidos); son poco sedantes, aunque con



grandes efectos extrapiramidales. Estos últimos se tratan fundamentalmente con el anticolinérgico biperideno, 2 a 4 mg VO dos o tres veces diarias o 5 mg IM o IV lentamente cada 6 a 8 horas, hasta el alivio de los síntomas. La acatisia (intranquilidad) se controla con el propranolol (20-80 mg/ día) o el biperideno.

Los antipsicóticos producen efectos extrapiramidales en los pacientes vulnerables, estos dependen de la dosis y duración del tratamiento. Los más frecuentes son la acatisia, acinesia (disminución de los movimientos espontáneos, apatía y desinterés para iniciar cualquier actividad), temblor y rigidez. Otros efectos menos frecuentes son distonías agudas, alteraciones cognitivas, crisis oculógiras, hipotensión ortostática, galactorrea, amenorrea, constipación, agranulocitosis e hipoglucemia. Los movimientos anormales responden parcial o totalmente a los anticolinérgicos. Sin embargo, el trastorno extrapiramidal más temido y difícil de tratar es la discinesia tardía (faciales y bucolinguales), ocurre en menos del 1% de los pacientes; compromete con mayor frecuencia a la edad avanzada, sexo femenino, cuando existen trastornos afectivos, y solo es reversible en el 50% de los pacientes. También, con el uso de los antipsicóticos se describe el **síndrome neuroléptico maligno**, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, alteraciones mentales, inestabilidad autonómica (arritmias cardíacas, taquicardia, diaforesis y tensión arterial fluctuante), aumento de las CPK-T, mioglobinuria por rabdomiolisis e insuficiencia renal aguda.

## Antipsicóticos atípicos

En la actualidad se han empleado con eficacia para síntomas positivos, negativos y afectivos asociados. Tienen menos efectos extrapiramidales, menos recaídas y mejor desarrollo neurocognoscitivo (memoria). Actualmente existen los siguientes fármacos:

**Dibenzodiazepinas no selectivas, de amplio espectro**, representadas por la quetiapina, clozapina y olanzapina. Las benzamidas dopaminoselectivas, con gran selectividad para el bloqueo de los receptores dopaminérgicos del tipo  $D_2$ , y, por consiguiente, con pocos efectos extrapiramidales, anticolinérgicos y antinoradrenérgicos; están representadas por el sulpiride. Los fármacos derivados del núcleo benzisoxasol, representadas por la risperidona. Los derivados de la dihidroindolona como la ziprasidona, y más recientemente el aripiprazol.

El bloqueo de los receptores muscarínicos ( $M_2$ ) produce visión borrosa, boca seca, taquicardia sinusal, estreñimiento, retención urinaria, crisis glaucomatosa y disfunción sexual. El bloqueo de los  $\alpha_1$  adrenérgicos ocasiona hipotensión postural y taquicardia refleja, además de mareos y vértigos. El bloqueo de los receptores de dopamina ( $D_2$ ) ocasiona síntomas extrapiramidales, y, finalmente, el bloqueo de los receptores de histamina ( $H_1$ ), sedación y aumento de peso.

Los antipsicóticos atípicos se usan cada día más; sin embargo, su costo es elevado y algunos de ellos, como la clozapina y la olanzapina, tienden a producir aumento de peso, hiperglucemia e hiperlipidemia. Sus dosis y el tiempo de tratamiento recomendado dependen de la respuesta del paciente. Se analizan los más utilizados en la actualidad.

**Quetiapina.** Puede producir elevación transitoria de las enzimas hepáticas, mareos, sequedad de boca, sedación, reducción de la  $T_4L$  y neutropenia; este último efecto es poco frecuente. Tiene la ventaja de producir una ganancia de peso menor que la clozapina y la olanzapina, y ofrece un efecto beneficioso sobre los síntomas depresivos de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

**Clozapina.** En comparación con los antipsicóticos tradicionales, este medicamento tiene más afinidad para el bloqueo de los receptores dopaminérgicos  $D_1$ - $D_4$  que los  $D_2$ , particularmente del sistema límbico; además de mayor afinidad por los receptores tipo 2 de la serotonina (5-HT<sub>2</sub>). Se observa una respuesta en el 60% de los pacientes y reduce significativamente el suicidio en los pacientes esquizofrénicos. Es el medicamento más efectivo en los casos de esquizofrenia resistente a otros antipsicóticos y en pacientes con polidipsia y secreción inapropiada de hormona antidiurética, que ocurre a menudo en personas con psicosis. También es útil en los trastornos esquizoafectivos y en los trastornos psicóticos del humor, particularmente asociados al retardo mental. Produce en forma idiosincrática agranulocitosis, entre las 6 y 18 semanas del tratamiento, afortunadamente reversible, por lo que se debe evitar combinarla con la carbamazepina. Además, ocasiona obesidad, salivación excesiva, sedación importante, taquicardia, hipotensión arterial, constipación y convulsiones, que responden prontamente al ácido valproico. Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina aumentan los niveles séricos de la clozapina. Se han reportado casos de miocarditis y miocardiopatía con el uso de clozapina, pero un estudio reciente en Venezuela reveló un perfil cardiovascular favorable.

**Risperidona.** Es un antagonista de los receptores  $D_2$ , 5HT<sub>2</sub>,  $D_1$  y  $D_2$ . Posee grandes efectos antiserotoninérgicos, antidopaminérgicos y antiadrenérgicos, pero no anticolinérgicos. Produce una mejoría en el 50% de los pacientes, tanto con síntomas positivos como negativos. Causa sedación, extrapiramidalismo, hipotensión ortostática, hiperprolactinemia con galactorrea, amenorrea y disfunción eréctil. Se encuentra en la actualidad un preparado de liberación prolongada que se administra cada 2 semanas.

**Olanzapina.** Mejora los síntomas negativos, su acción comienza a la segunda semana y se debe evitar en el embarazo. Puede producir sedación, aumento del apetito y del peso, constipación, sequedad de la boca, hipotensión ortostática, mareos, discinesias, predisposición a las convulsiones y elevación de las enzimas hepáticas. No produce agranulocitosis. Existe la preparación intramuscular, la cual es muy útil para el tratamiento de ataque del paciente agitado.

**Ziprasidona.** Es el único antipsicótico de uso clínico que tiene propiedades de antagonismo de los receptores 5HT<sub>1D</sub> y agonismo de los 5HT<sub>1A</sub>; en consecuencia, posee acciones proserotoninérgicas y pronoradrenérgicas, las cuales le confieren efecto antidepresivo y ansiolítico, además de su acción antipsicótica. Este fármaco no afecta negativamente el peso corporal ni induce hiperglucemia e hiperlipidemia. Existe la presentación oral e intramuscular para pacientes agitados.

**Aripiprazol.** Es el más reciente de los antipsicóticos introducidos en el mercado. Su característica distintiva es que posee propiedades de agonismo parcial sobre los receptores  $D_2$ , lo cual le permite atenuar la hiperactividad de la vía dopaminérgica mesolímbica (responsable de los síntomas positivos) y estimular la vía dopaminérgica mesocortical, cuya hipoactividad es responsable de los síntomas negativos. El aripiprazol tampoco afecta el peso corporal o el metabolismo glucídico o lipídico. Es posible encontrar aripiprazol de depósito.

## Dosis de los antipsicóticos tradicionales, típicos o de primera generación

| Fármaco                           | Dosis (mg/día)         |
|-----------------------------------|------------------------|
| Clorpromazina                     | 25-1.000 IM,IV o VO    |
| Flufenazina                       | 25 cada 3-4 semanas IM |
| Haloperidol                       | 5-30 IM o VO           |
| Haloperidol depósito mensual      |                        |
| Hasta 20 veces la dosis diaria IM |                        |
| Levomepromazina                   | 25-1.000 IM, IV o VO   |
| Pimozide                          | 4-8 VO                 |
| Propericiacina                    | 10-30 VO               |
| Tioridazina                       | 25-800 VO              |
| Trifluoperazina                   | 2,5-20 VO              |

## Dosis de los antipsicóticos atípicos

| Fármaco                            | Dosis (mg/día)         |
|------------------------------------|------------------------|
| Quetiapina                         | 100-1.000 VO           |
| Clozapina                          | 25- 1.500 VO           |
| Risperidona                        | 1-10 VO                |
| Risperidona liberación prolongada  | 25-37,5 c/2 semanas IM |
| Olanzapina                         | 5-20 VO                |
| Olanzapina liberación prolongada   | 10-20 IM               |
| Paliperidona 6-12 VO               |                        |
| Paliperidona liberación prolongada | 100-450 mg IM          |
| Ziprasidona                        | 40-120 VO              |
| Ziprasidona liberación prolongada  | 10-40 IM               |
| Aripiprazol                        | 10-60 VO               |
| Aripiprazol liberación prolongada  | 300-1.064 IM           |

Es importante recordar ciertas medidas generales para el uso de los medicamentos antipsicóticos:

1. No emplear más de un medicamento a la vez; aunque se puede combinar un sedante con un incisivo.
2. Iniciar con dosis bajas, aumentos progresivos y mantener los requerimientos adecuados por suficiente tiempo; muchos pacientes mejoran después de 3 a 6 meses de uso continuo. Los tratamientos por más de un año deben ser reevaluados e individualizados en cada paciente.
3. Al cambiar a otro medicamento debe hacerse en forma progresiva y por un grupo diferente.
4. Recurrir a los antipsicóticos de depósito en pacientes poco cooperadores y cuando no se han logrado estabilizar clínicamente con los preparados orales. Los más disponibles son el decanoato de flufenazina a la dosis de 25 mg IM cada 15 días, el decanoato de haloperidol 100 a 200 mg IM cada 4 semanas y la risperidona 25-37,5 mg IM cada 2 semanas.
5. Para evitar las recaídas se deben usar los medicamentos como profilácticos en forma prolongada, intermitentemente y a la dosis más baja posible que resulte eficaz.
6. Usar los anticolinérgicos para controlar los efectos extrapiramidales y los betabloqueadores para la acatisia.

7. Se considera un paciente “refractario” cuando no responde a 3 clases diferentes de antipsicóticos, tomados regularmente a dosis apropiadas (1 g VO diario de clorpromazina o sus equivalentes) y por un lapso de 6 meses cada uno. Como última instancia se han usado las asociaciones coadyuvantes con carbamazepina y litio; este último a la dosis promedio de 900 mg VO diarios (con seguimiento de la litemia; valor óptimo máximo: 1,5 mEq/L).
8. A menudo, se utilizan fármacos anticonvulsivantes como lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, ácido valproico o topiramato. Estos fármacos se indican cuando se detecta riesgo de convulsiones focales o generalizadas, violencia, inestabilidad emocional exagerada, comorbilidad con migraña, síntomas obsesivos-compulsivos, entre otros.
9. Los pacientes que han hecho episodios psicóticos repetidos deben mantener el tratamiento ininterrumpidamente por 5 años libres de síntomas.

## Psicoterapia

En los pacientes esquizofrénicos es útil la psicoterapia de sostén con metas dirigidas: empleo adecuado, relaciones interpersonales, cambios de conducta, búsqueda de un sistema de valores y optar por una forma de vida que proporcione al paciente cierta dignidad, satisfacción y alejamiento de situaciones conflictivas. Los miembros de la familia del paciente, así como sus allegados, deben ser incorporados al tratamiento.

## Terapia electroconvulsiva

Se puede emplear cuando han fallado los antipsicóticos; es útil para tratar estados catatónicos y pacientes con intenciones suicidas agudas. Para aplicarla es recomendable la sedación previa con barbitúricos y relajantes musculares, y el mantenimiento con antipsicóticos.

## Bibliografía

- American Psychiatric Association. Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-V. American Psychiatric Publishing, 2013.
- Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F. Long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia in Spain. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2019 Apr-Jun; 12(2): 92-105. doi: 10.1016/j.rpsm.2018.03.006.
- Baptista T, Valero E, Novoa-Montero D, Torres RA. Prevalencia de algunos trastornos mentales específicos en cuatro comunidades rurales en Trujillo, Venezuela. *Archivos Venezolanos de Psiquiatría y Neurología*. 1999; 45(93): 17-27.
- Baptista T, Rojas N, Carrizo E, Fernandez E, Servigna M, Serrano A, Sandia I, Perez-Lopresti S. Clozapine-induced myocarditis in observational cross-sectional and follow-up evaluations: comparison with other antipsychotics in naturalistic settings. *Investigación Clínica*. 2016; 57(4): 352-364.
- Cuthbert B M, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: The seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*. 2013; 11: 126-130.
- Elkis H, Meltzer HY. Refractory schizophrenia. *Braz J Psychiatry*. 2007 Oct; 29 Suppl 2: S41-7. doi: 10.1590/s1516-44462007000600002.PMID: 18157433.
- Escamilla-Orozco RI, Becerra-Palars C, Armendáriz-Vázquez Y. Tratamiento de la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos. *Gac Med Mex*. 2021; 157(Supl 4): S1-S12. doi: 10.24875/GMM.M21000501.
- Gomes FA, Cerqueira RO, Lee Y, Mansur RB What not to use in bipolar disorders: A systematic review of non-recommended treatments in clinical practice guidelines. *J Affect Disord*. 2022 Feb 1; 298(Pt A): 565-576. doi: 10.1016/j.jad.2021.11.007. Epub.
- Hirayasu Y. Brain imaging in schizophrenia. *Neuropathology*. 2007; 27(6): 601-613.

- Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017 Mar 1; 174(3): 216-229. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503. Epub 2016 Dec 6.
- Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry*. 2005; 50(14): 892-900.
- Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology *Neuropharmacology*. 2020; 172: 10770.
- Newcomer J. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(Suppl 9): 25-30.
- Serrano A, Rangel N, Carrizo E, y cols. Safety of long-term clozapine administration. Frequency of cardiomyopathy and hyponatraemia: two cross-sectional, naturalistic studies. *Australia and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014 Feb; 48(2): 183-92.
- Sharma LP, Janardhan Reddy YC: Obsessive-compulsive disorder comorbid with schizophrenia and bipolar disorder. *Indian J Psychiatry*. 2019 Jan; 61(Suppl 1): S140-S148.
- Smith-Apeldoorn SY, Veraart JK, Spijker J, Kamphuis J. Maintenance ketamine treatment for depression: A systematic review of efficacy, safety, and tolerability. *Lancet Psychiatry*. 2022 Nov; 9(11): 907-921. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00317-0.

## CAPÍTULO 39

# TRASTORNOS DE ANSIEDAD

ERNESTO RODRÍGUEZ, TRINO BAPTISTA

### INTRODUCCIÓN

La ansiedad y la angustia son experiencias humanas universales inherentes a la cultura, motivadas por ella y, a su vez, sus motores. El 15% de la población presenta el más común de los trastornos psiquiátricos: “trastornos por ansiedad”, caracterizados por angustia y una exageración anormal de los rasgos de la personalidad, y en cuya génesis intervienen conflictos intrapsíquicos, estresores ambientales, vulnerabilidad genética, estructuras y circuitos neuroanatómicos y, alteraciones bioquímicas. Los neurotransmisores implicados en estos trastornos son la serotonina, la norepinefrina, la dopamina y el ácido gamma aminobutírico (GABA). Los trastornos de ansiedad conforman un grupo de alteraciones mentales muy frecuentes en la práctica médica cotidiana, predominan entre los 25 a 45 años y se presentan dos veces con más frecuencia en las mujeres que en los hombres. Para el abordaje y seguimiento de estas enfermedades es imprescindible la participación del psiquiatra como parte importante del equipo multidisciplinario.

Para su clasificación y descripción se utilizan los criterios del Manual de Diagnóstico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana en su quinta edición DSM-5. Todos los síntomas deben tener una intensidad y duración tal, que interfieran en las actividades normales de quien los padece, siendo además, muy importante siempre descartar en primer lugar que los mismos no sean debido a enfermedad médica o consumo o abstinencia de alguna sustancia.

### Clasificación de los trastornos de ansiedad (DSM-5)

1. Trastorno de ansiedad por separación.
2. Mutismo selectivo.
3. Trastorno de ansiedad social (fobia social).
4. Fobia específica.
5. Trastorno de pánico.
6. Agorafobia.
7. Trastorno de ansiedad generalizada.
8. Trastorno de ansiedad inducido por sustancias o medicamentos.
9. Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica.
10. Trastorno de ansiedad no especificado.

El trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno por estrés agudo y el trastorno de estrés post-traumático ya no son considerados dentro de la clasificación de estos trastornos, pero están estrechamente relacionados con los mismos.

## **TRASTORNO DE ANSIEDAD POR SEPARACIÓN**

Clásicamente el trastorno de ansiedad por separación solo se diagnosticaba en niños, hoy día se sabe que se puede presentar *de novo* en la fase tardía de la adolescencia o en la edad adulta. Es frecuente que exista un factor precipitante como mudanzas, cambio de escuela, pérdida de amigos o mascotas y consiste en un miedo exagerado, desproporcionado a la separación de personas por las que se siente apego o a que las mismas se puedan enfermar, sufrir calamidades y/o la muerte. Esto ocasiona un temor excesivo a la separación de estas personas que puede traducirse incluso a no salir de la casa para evitar la separación, presentándose síntomas físicos de angustia (cefalea, náuseas, vómitos) al producirse o prever la separación de estas figuras de mayor apego.

## **MUTISMO SELECTIVO**

Se presenta en niños, por lo general se inicia en la edad preescolar (2-4 años) y consiste en que el niño permanece en silencio excepto cuando está solo o con un grupo pequeño de personas cercanas. Su prevalencia es baja, inferior a 1 de cada 1.000 y el desarrollo del lenguaje ha sido normal. Debe hacerse una evaluación clínica completa y el tratamiento es predominantemente psicoterapéutico.

## **TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL (FOBIA SOCIAL)**

Consiste en un miedo irracional, excesivo e incapacitante del individuo ante situaciones sociales en las que se siente expuesto a la evaluación de otras personas y teme parecer torpe o tonto, por ej. reuniones sociales con personas extrañas; ser observado al comer, beber y actuar delante de otras personas como por ej., dar una charla ante un grupo de desconocidos. Existe gran temor a ruborizarse, temblar, atragantarse. Estas situaciones se evitan o rechazan con gran miedo y ansiedad. Existe un factor de riesgo heredable en este trastorno y puede ser iniciado por una experiencia traumática; es una interacción entre factores biológicos y genéticos y eventos ambientales. Estos pacientes pueden desarrollar ataques de pánico con frecuencia, es un factor de riesgo para trastorno depresivo y abuso de sustancias. Es el trastorno de ansiedad de mayor prevalencia (2,6% a 13,3%).

## **FOBIA ESPECÍFICA**

El paciente experimenta miedo o ansiedad intensa y desproporcionada ante un objeto o situación específica por ej. volar, alturas, animales, administración de inyecciones, ver sangre. No necesariamente tiene que haber sucedido una exposición traumática ante la situación u objeto.

## **TRASTORNO DE PÁNICO**

El paciente con trastorno de pánico usualmente consulta en la emergencia por dolor torácico, disnea, palpitaciones, sensación de muerte inminente, miedo a desmayarse o perder el control



y “volverse loco”. El comienzo de los síntomas es brusco y sin desencadenante aparente, su duración es entre 20 a 30 minutos desde el comienzo, luego del episodio queda la denominada “angustia anticipatoria” que no es más que el miedo a que pueda repetirse el evento y esto conlleva a evitar los lugares donde ocurrió o pueda ocurrir otra crisis, así como miedo a estar solo, no alejarse de su domicilio o de un hospital cercano, etc. Es frecuente que existan eventos disparadores de las crisis de pánico por ej., lesiones (accidentes, cirugía), enfermedades, conflictos interpersonales y/o pérdidas; uso de *cannabis* y otras sustancias (cafeína, descongestionantes, cocaína, simpaticomiméticos) etc.

Un ataque de pánico se caracteriza por lo siguiente: 1. Episodio discreto de temor o malestar 2. Se inicia bruscamente 3. Alcanza su máxima intensidad en pocos segundos y dura algunos minutos 4. Deben hallarse presentes por lo menos cuatro de los síntomas siguientes:

- **Síntomas autonómicos:** 1. Palpitaciones. 2. Escalofríos. 3. Temblores 4. Sequedad de la boca (no debida a deshidratación).
- **Síntomas relacionados en el pecho o abdomen:** 1. Dificultad para respirar. 2. Sensación de ahogo. 3. Dolor o malestar en el pecho. 4. Nauseas o malestar abdominal.
- **Síntomas relacionados con el estado mental:** 1. Sensación de mareo, inestabilidad o desvanecimiento. 2. Sensación de irrealidad (desrealización) o de sentirse fuera de la situación (despersonalización). 3. Sensación de ir a perder el control, volverse loco o perder el conocimiento; 4. Miedo a morir.
- **Síntomas generales:** 1. Oleadas de calor o escalofríos. 2. Adormecimiento o sensación de hormigueo en las palmas y temblores. El paciente se queja de pesimismo, mal humor, irritabilidad, sentimientos generales de tensión, temor a morir, perder el control o volverse loco, molestias “nerviosas” y sensación de irrealidad (despersonalización) desrealización, fatiga fácil durante el día, insomnio de conciliación. Su prevalencia a lo largo de la vida oscila entre 2,3%-2,7%.

No decirle al paciente luego de realizado el diagnóstico que “no tiene nada”. El siente la expresión máxima de la angustia, el pánico; y es un trastorno de ansiedad.

## AGORAFOBIA

Agorafobia se refiere al temor exagerado que algunas personas sienten ante cualquier situación embarazosa o lugar del que parezca difícil escapar, o donde pudiera no haber ayuda disponible en caso de que se desarrollaran síntomas de ansiedad. Esto suele ocurrir en espacios abiertos públicos, en aglomeraciones, espacios cerrados como cines y supermercados; y al separarse del hogar. Es muy frecuente que se desarrolle luego de uno o varios ataques de pánico; al igual que este, las mujeres son más susceptibles a desarrollar agorafobia. Tiene un componente hereditario importante. Las situaciones agorafóbicas se evitan activamente, requieren la presencia de un acompañante o se resisten con miedo o ansiedad intensa. Más del 95% de los pacientes que tienen agorafobia, sufren de ataques de pánico.

## TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Este trastorno es un estado crónico de preocupación, nerviosismo” o ansiedad excesivos durante un período igual o mayor a 6 meses y no relacionado con otros estados mórbidos del ánimo o

la ansiedad. El trastorno afecta aproximadamente al 2%-3% de la población adulta, es dos veces más frecuente en mujeres y suele presentar comorbilidad con otros trastornos. Hasta un 40% de los pacientes con este diagnóstico padece también de depresión mayor. La gravedad de este cuadro se reconoce cada vez más, en particular en sujetos mayores de 60 años, en los cuales induce un deterioro importante en la calidad de vida.

### **Criterios diagnósticos del trastorno de ansiedad generalizada (DSM-5)**

1. Ansiedad y preocupación excesiva, la mayor parte de los días, durante un período igual o mayor a 6 meses.
2. Dificultad para controlar el estado de preocupación constante.
3. La ansiedad o preocupación se asocia a 3 o más de los siguientes síntomas. Al menos uno de los síntomas ha estado presente casi a diario durante los últimos 6 meses: 1. Inquietud o impaciencia. 2. Fatigabilidad fácil. 3. Dificultad para concentrarse. 4. Irritabilidad. 5. Tensión muscular. 6. Alteraciones del sueño (insomnio, inquietud, sueño no reparador).
4. El motivo de la ansiedad no está centrado en no tener un ataque de pánico (como en el trastorno de pánico) o miedo escénico (como en la fobia social), en estar lejos del hogar (como en el trastorno de ansiedad por separación).
5. Existe un deterioro clínico significativo o del funcionamiento social u ocupacional.
6. El estado de preocupación no es debido a abuso de sustancias, enfermedad médica u otros trastornos psiquiátricos.

### **TRASTORNOS DE ANSIEDAD INDUCIDOS POR SUSTANCIAS O MEDICAMENTOS**

Los ataques de pánico o la ansiedad predominan clínicamente, y existen evidencias a partir de la historia clínica, la exploración física o los complementarios de que estos síntomas se desarrollan durante o poco después de la intoxicación o abstinencia de una sustancia o después de la exposición a un medicamento, lo cual fisiopatológicamente explica los síntomas de ansiedad. Muchas sustancias pueden producir síntomas de ansiedad, pero las que se asocian con mayor frecuencia son marihuana, anfetaminas y cafeína.

### **TRASTORNO DE ANSIEDAD DEBIDO A ENFERMEDAD MÉDICA**

Igualmente, los ataques de pánico o la ansiedad predominan clínicamente; existen evidencias a partir de la historia clínica, la exploración física o los complementarios de que el trastorno es la consecuencia fisiopatológica directa de una afección médica. Muchos trastornos médicos pueden inducir síntomas de ansiedad que por lo general se asemejan a los síntomas de crisis de pánico o ansiedad generalizada, como el hipertiroidismo, meningoencefalitis, encefalopatías metabólicas.

### **TRASTORNO DE ANSIEDAD NO ESPECIFICADO**

Este diagnóstico se concluye cuando predominan los síntomas característicos de un trastorno de ansiedad, pero no cumplen todos los criterios de la categoría diagnóstica específica de alguno de los trastornos mencionados.

Desde el punto de vista clínico es importante considerar algunas entidades médicas que manifiestan como primer síntoma, la ansiedad: angina e infarto del miocardio (disnea, dolor torácico, palpitaciones, sudoración); arritmias cardíacas, prolapso de la válvula mitral; embolismo pulmonar, asma, hipertiroidismo, hipoglucemia, feocromocitoma, hipoparatiroidismo, ataque isquémico transitorio, trastornos convulsivos, entre otros. De allí la importancia de un buen interrogatorio, examen físico, hemograma completo, química sanguínea, análisis de orina, pruebas tiroideas y despistaje para drogas; evaluar los diagnósticos diferenciales minuciosamente.

**Pronóstico.** Los trastornos de ansiedad presentan una alta comorbilidad con el trastorno depresivo mayor y el abuso de sustancias, lo cual aumenta la comorbilidad y mortalidad de estos. La ansiedad crónica incrementa la morbimortalidad en las enfermedades cardiovasculares. Los trastornos de ansiedad graves independientemente que evolucionen o no con depresión, presentan una alta tasa de suicidios.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los trastornos de ansiedad comprende una combinación de psicoeducación, psicoterapia y farmacoterapia. La psicoterapia cognitivo conductual junto con la farmacoterapia han demostrado repetidamente ser la mejor combinación. Igualmente, la psicoterapia psicodinámica y la psicoterapia interpersonal. Desde el punto de vista farmacológico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los fármacos de primera línea para los trastornos de ansiedad. Las benzodiazepinas (lorazepam, clonazepam, alprazolam) se pueden usar al principio para el control de los síntomas agudos y mientras comienza el efecto del ISRS; luego deben ser retiradas.

**Antidepresivos.** Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, paroxetina) deben ser manejados a dosis crecientes inicialmente para prevenir reacciones adversas (síndrome serotoninérgico). El comienzo de acción no es antes de las tres semanas. Los más utilizados por su eficacia y su perfil farmacodinámico y farmacocinético son sertralina, escitalopram y citalopram.

**Antidepresivos duales.** Los inhibidores de la serotonina y noradrenalina (venlafaxina y duloxetina) pueden tener efectos adversos, como inestabilidad de la presión arterial, y síntomas asociados a su efecto anticolinérgico. Venlafaxina está indicada particularmente para ansiedad generalizada, pánico y ansiedad social. La duloxetina para el trastorno de ansiedad generalizada y como coadyuvante en enfermedades dolorosas crónicas como la fibromialgia.

**Antidepresivos atípicos.** La trazodona, mirtazapina, nefazodona han sido utilizados para los trastornos de ansiedad. Mirtazapina y trazodona tienen un importante efecto sedativo, ayudando en la etapa aguda de la ansiedad.

**Antidepresivos tricíclicos.** La imipramina, amitriptilina, clomipramina, nortriptilina desipramina tienen importante efecto anticolinérgico central y periférico y sedativo; están reservados hoy día para pacientes refractarios a los ISRS.

**Benzodiazepinas.** Una revisión sistemática y un ensayo controlado con distribución aleatoria encontró evidencia limitada acerca de la reducción de los síntomas con benzodiazepinas, *versus*

placebo, entre la segunda y novena semana, por lo que se deben utilizar con mucho cuidado porque aumentan el riesgo de dependencia, sedación, accidentes de trabajo y accidentes de tráfico.

## Otros fármacos con acción ansiolítica

**Buspirona.** Agonista 5HT1A y cierto efecto dopaminérgico, presenta un comienzo de acción al cabo de 2-3 semana; posee un bajo potencial de abuso a diferencia de las benzodiazepinas.

**Anticonvulsivantes.** Los más usados son la pregabalina y el gabapentin.

**Pregabalina.** Análogo del GABA, no se conoce su mecanismo preciso de acción; indicado para dolor neuropático y fibromialgia, importante efecto ansiolítico y sedativo. Bien tolerada, se recomienda para ansiedad generalizada y abstinencia a sustancias.

**Gabapentina.** También análogo del neurotransmisor inhibitorio GABA, pero al igual que la pregabalina, paradójicamente su mecanismo de acción es diferente al de otras sustancias que interaccionan con el sistema GABA. Ejerce su acción vía alfa-2 delta (subunidad del canal de calcio). Tiene propiedades ansiolíticas.

**Antipsicóticos atípicos.** Se utilizan cada vez con más frecuencia como coadyuvantes en los casos graves, en particular la quetiapina, la olanzapina, la risperidona y el aripiprazol.

**Agentes anti hipertensivos.** Estos agentes tienen un efecto positivo sobre en los síntomas fisiológicos de la ansiedad, principalmente se han utilizado la clonidina y bloqueadores  $\beta$  como el atenolol, propranolol y nadolol.

## Bibliografía

- American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5 2014.
- Asociación Americana de Psiquiatría. Traducción: Burg Translations, Inc. Chicago (EEUU). 2014.
- Both C, Kojda G, Lange-Asschenfeldt C. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: focus and update on pregabalin. *Expert Rev Neurother.* 2014 Jan; 14(1): 29-38.
- DeGeorge KC, Grover M, Streeter GS. Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician.* 2022; 106(2): 157-164.
- James Morrison. DSM-5 Guía para el diagnóstico clínico. 1ª edición 2015. México DF: Editorial Manual Moderno. 2015.
- Kalin NH. Novel insights into pathological anxiety and anxiety-related disorders. *Am J Psychiatry.* 2020 Mar 1; 177(3): 187-189. doi: 0.1176/appi.ajp.2020.20010057.
- Nada Zahreddine N, Sami Richa S. Non-Antidepressant treatment of generalized anxiety disorder. *Curr Clin Pharmacol.* 2015; 10(2): 86-96.
- Nita B. Bhatt, MD, MPH; chief editor David Bienenfeld, MD. Anxiety Disorders. Overview. Updated: mar 27, 2019.
- Park SC, Kim YK. Anxiety disorders in the DSM-5: Changes, controversies, and future directions. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1191: 187-196. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0\_12. PMID: 32002930 Review.
- Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet.* 2021 Mar 6; 397(10277): 914-927. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00359-7. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33581801. Review.
- Zwanzger P. Pharmacotherapy of anxiety disorders. *Neurol Psychiatr.* 2016 May; 84(5): 306-14. doi: 10.1055/s-0042-106764. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27299791.

## CAPÍTULO 40

# TRASTORNOS POR SÍNTOMAS SOMÁTICOS

## TRASTORNOS DE DISTRÉS CORPORAL O DE LA EXPERIENCIA CORPORAL

DANILO J. MARTÍNEZ-ARAUJO, TRINO BAPTISTA

### INTRODUCCIÓN

La primera escritura de la presencia de síntomas somáticos inexplicables desde el punto de vista anatómico y vinculados a elementos psicológicos aparece reseñado en el antiguo Egipto en el papiro de Kahun (o Kuhn) también llamado “Papiro Ginecológico” del año 1825 a.C.

Desde la época de Hipócrates, ya se hablaba del útero como un órgano móvil que deambulaba por el cuerpo de la mujer. Cuando ese órgano llegaba al pecho, causaba graves síntomas. Entre ellos, unas extrañas convulsiones y sofocos; a eso se le llamó histeria; muchas mujeres presentaban tales síntomas y se pensaba entonces que la histeria era una condición exclusiva de la mujer.

Jean-Martin Charcot médico francés, quien trabajó en el Hospital de la Salpêtrière en París a finales del siglo XIX, fue un estudioso del cerebro. Sus investigaciones permitieron sentar las bases para comprender los diferentes trastornos neurológicos y fue quien primero se dedicó al estudio sistemático de la histeria.

La histeria era el trastorno con la que se designaban algunos comportamientos “inadecuados” que presentaban las mujeres. Es un trastorno difícil de definir, cuyos síntomas aparecen sin la necesidad de que la persona sufra de alguna enfermedad orgánica que los relacione. Se supone que la histeria tiene su origen en un conflicto psicológico por resolver, el cual convierte el malestar de la persona en síntomas físicos, por lo que también se le conoce como **trastorno de conversión**.

Sigmund Freud fue un neurólogo austriaco quien como parte de su formación se trasladó primero al Hospital de la Salpêtrière a formarse con Charcot en el entendido que la histeria era una condición neurológica de origen desconocido. Luego se trasladará a la ciudad de Nancy a formarse con la competencia de Charcot, y allí Bernheim contribuye a cimentar más aún su formación.

Freud logró discernir la presencia de eventos traumáticos durante la infancia y publica “Estudios sobre la Histeria” que serán la piedra fundacional de la teoría psicoanalítica. A partir del DSM-III de 1980 se inicia un distanciamiento de los conceptos psicoanalíticos de la histeria e incluso el termino comienza a ser descartado en vista de su uso peyorativo dentro del discurso social. Así los conceptos cubiertos bajo el concepto original de histeria se subdividen en diferentes categorías diagnósticas tales como Trastornos por somatización, Trastornos conversivos y los Trastornos disociativos.

Con la aparición del DSM-5 en 2013 y la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS-11 (CIE-11 2022) se proponen los términos Trastornos por síntomas somáticos y Trastornos por distrés corporal respectivamente.

## TRASTORNO POR SÍNTOMAS SOMÁTICOS

Se caracteriza por síntomas molestos que alteran el funcionamiento normal, así como una preocupación excesiva, sentimientos y conductas relacionados con dichos síntomas. Para su diagnóstico se requiere que el paciente presente tales síntomas por un período de al menos 6 meses. La revisión del CIE-11 le denomina *trastornos de distrés corporal y de experiencia corporal* los cuales se caracterizan por alteraciones en la experiencia que la persona tiene de su propio cuerpo. Otra categoría diagnóstica modificada en esta nueva revisión es el *trastorno de angustia corporal*, que implica síntomas corporales que el individuo encuentra angustiantes y a los que se dirige una atención excesiva. Finalmente se propone la *disforia de integridad corporal* la cual implica una perturbación en la experiencia de la persona con respecto al propio cuerpo, manifestada por la percepción persistente de tener una discapacidad física específica acompañada por una incomodidad persistente o de sentimientos intensos de inadecuación con respecto a la configuración actual del propio cuerpo sin discapacidades verdaderas.

La prevalencia del trastorno por síntomas somáticos en la población general se estima entre 5%-7%, convirtiéndolo en uno de los trastornos mentales más prevalentes en los ambientes de atención primaria hospitalario. Se estima que alrededor de 20%-25% de los pacientes que presentan un trastorno por síntomas somáticos de manera aguda van a evolucionar hacia la cronicidad. Típicamente los síntomas se presentan desde la infancia, adolescencia y adultez temprana, siendo más prevalente en pacientes femeninos en una proporción 10:1.

Se señalan una serie de factores de riesgo para el desarrollo del trastorno por síntomas somáticos. Individuos quienes han presentado frecuentes eventos estresantes o traumáticos durante la infancia y con un estatus educativo o psicosocial bajo. Otros trastornos mentales como la depresión y ansiedad se asocian a este trastorno y su coexistencia agravan la sintomatología y el curso de la enfermedad. Se ha señalado igualmente que el modelaje familiar pudiera predisponer a la aparición del trastorno. Freud señala como factores etiológicos la ya referida presencia de eventos traumáticos durante la infancia y reproducidos como símbolos mnémicos (huella), llegando a aseverar que las pacientes histéricas “sufren de reminiscencias”. Para Freud la enfermedad se origina por la incapacidad de exteriorizar los daños producidos por estas situaciones patógenas, los cuales perduran transformados en un permanente estado de excitación orgánica, lo cual explicaría la persistencia de los síntomas físicos.

Los actuales modelos neurobiológicos parecen confirmar los postulados presentados por Freud al señalar que estos pacientes presentan una mayor conciencia de las sensaciones corporales las cuales producen una mayor actividad de las áreas cerebrales encargadas de la representación sensorial, combinado con distorsiones cognitivas que le llevan a interpretar tal aumento de la percepción de las sensaciones con la presencia de una enfermedad médica. Sin embargo, en la actualidad su etiología sigue siendo incierta, señalándose lo ya mencionado en cuanto a sus factores predisponentes que van desde el abandono infantil, el abuso sexual, un estilo de vida caótico, así como abuso de sustancias. Por otra parte, se ha establecido una frecuente asociación con trastornos de la personalidad. Finalmente, factores psicosociales y culturales afectan la manera en que los pacientes se relacionan con los servicios médicos. Esto explicaría la alta prevalencia de somatización entre pacientes desempleados y discapacitados (29% vs. 15%, y 55% vs. 14%, respectivamente). De tal manera que se ha postulado que los síntomas somáticos serían una alternativa para buscar ayuda en aquellas culturas que estigmatizan los síntomas psicológicos.

## TRASTORNO DE DISTRÉS CORPORAL

Este trastorno se caracteriza por la presencia de síntomas corporales que afectan al individuo, así como por una atención excesiva dirigida a los síntomas físicos, que puede manifestarse por el contacto repetido con prestadores de atención médica. Si otra afección de salud está causando o contribuyendo a los síntomas, el grado de atención es claramente excesivo en relación con su naturaleza y la progresión de la misma. La atención excesiva no se alivia con el examen clínico ni los estudios apropiados o, la explicación médica al respecto. Los síntomas corporales son persistentes, y están presentes la mayoría de los días durante al menos varios meses. Normalmente, el trastorno de distrés corporal implica múltiples síntomas corporales que pueden variar con el tiempo. En ocasiones, hay un solo síntoma, generalmente dolor o fatiga, que se asocia con las otras características del trastorno. Los síntomas, la angustia y la preocupación asociada tienen al menos algún impacto en el funcionamiento del individuo (por ej., tensión en las relaciones sociales, el funcionamiento académico u ocupacional y el abandono de actividades de ocio específicas).

**Disforia de la integridad corporal.** Se caracteriza por un deseo intenso y persistente de quedar físicamente discapacitado de manera significativa (por ej., amputación mayor de alguna extremidad, paraplejía, ceguera). Se inicia temprano en la adolescencia acompañada de incomodidad persistente o sentimientos intensos de inadecuación con relación a la configuración del cuerpo sin discapacidad verdadera. El deseo de quedar físicamente discapacitado tiene consecuencias perjudiciales, lo que se manifiesta, ya sea con la procuración por este deseo (lo que incluye dedicar tiempo a fingir que tiene discapacidad), lo que interfiere así en su productividad, actividades de ocio o el funcionamiento social (por ejemplo, la persona no está dispuesta a tener una relación cercana porque dificultaría su pretensión de tener discapacidad), o con intentos de realmente convertirse en una persona con discapacidad, poniendo en riesgo significativo su salud o su vida. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental, del comportamiento o del neurodesarrollo, por una enfermedad del sistema nervioso o por otra afección médica, o por la simulación.



## Otros trastornos de distrés corporal o de la experiencia corporal especificado

**Trastornos de distrés corporal o de la experiencia corporal, sin especificación.** Son categorías residuales, cuando no se cumplen los criterios diagnósticos completos para el Trastorno.

**Factores psicológicos o del comportamiento que afectan a enfermedades o trastornos clasificados en otra parte.** Estos factores psicológicos son aquellos que pueden afectar negativamente la manifestación, el tratamiento o la evolución de una enfermedad clasificada en otro capítulo de la CIE. Estos factores pueden afectar de forma adversa la manifestación, el tratamiento o la evolución de una enfermedad o trastorno clasificado en otro capítulo al interferir con el tratamiento del trastorno o la enfermedad por la falta de adhesión o de búsqueda de atención, al representar un riesgo de salud adicional o al influir en la fisiopatología subyacente, lo que puede precipitar o exacerbar los síntomas o requerir atención médica. Este diagnóstico debe aplicarse solo cuando estos factores aumentan el riesgo de sufrimiento, discapacidad o muerte, y representan un foco de atención clínica, y no se explican mejor por otro trastorno mental o del comportamiento, y debe asignarse junto con el diagnóstico de la otra enfermedad.

**Trastorno por dolor prolongado.** Es un trastorno en el cual la queja principal es la presencia de dolor físico inexplicable o que a juicio de la evaluación médica es mayor a la lesión física presente. Se acompaña de un intenso dolor emocional, tristeza, culpa, rabia, negación o la incapacidad de experimentar un humor positivo; además, entumecimiento emocional, dificultad en comprometerse en aspectos sociales u otras actividades. La respuesta de dolor posterior a un duelo ha persistido por un periodo largo y se puede definir por más de 6 meses mínimos y claramente supera lo esperado socialmente, normas culturales o religiosas para la cultura y el contexto individual. Reacciones de dolor que ha persistido por periodos más largos de un patrón normativo de penar, posterior a una pérdida en un dado contexto cultural y religioso de la persona; que es visto como la respuesta del duelo normal y no se le asigna un diagnóstico. El trastorno causa empeoramiento significativo en lo personal, familiar, social, educativo, ocupacional u otras áreas importantes del funcionamiento.

**Trastornos de aflicción corporal o experiencia corporal.** Se caracteriza por alteraciones en la experiencia corporal de la persona. Implica síntomas físicos y que producen una excesiva atención sobre los mismos que generan un intenso malestar alterando el funcionamiento habitual que lo lleva a percibir una incapacidad física persistente.

**Trastorno por aflicción corporal.** Se caracteriza por la presencia de síntomas corporales que producen una excesiva atención dirigida a los mismos lo cual se traduce en una búsqueda permanente de atención por profesionales de la salud. Si otra condición de salud está causando o contribuyendo a los síntomas, el grado de atención es claramente excesivo con relación a su naturaleza y progresión. La atención excesiva no es aliviada por el examen clínico apropiado o investigaciones y tranquilidad apropiada. Los síntomas corporales son persistentes, están presentes por varios días y al menos varios meses. Típicamente, implica la presencia de múltiples síntomas físicos que pueden variar en el tiempo. Ocasionalmente hay un solo síntoma (normalmente dolor o fatiga), que está asociado con las otras características del desorden.

**Trastorno por aflicción corporal leve.** Debe cumplir los criterios para este trastorno. Hay una atención excesiva por padecer los síntomas y sus consecuencias; los cuales pueden resultar en visitas médicas frecuentes, pero la persona no se preocupa excesivamente con los síntomas (por ej., el individuo pasa menos de una hora al día). A pesar de que la persona expresa aflicción sobre los síntomas y ellos pueden tener algún impacto en su vida (por ej., tensión en relaciones, funcionamiento académico u ocupacional, abandono de actividades de ocio), no hay empeoramiento sustancial en los aspectos personales, familiares, sociales, educativos, ocupacionales, u otras áreas importantes de funcionamiento

**Trastorno por aflicción corporal moderado.** Se cumplen con los criterios para este trastorno. Hay preocupación persistente con los síntomas y sus consecuencias (por ej., el individuo pasa más de una hora al día pensando en los síntomas) y típicamente está asociado con visitas médicas frecuentes. La persona dedica mucho de su tiempo o su energía a centrarse en los síntomas y sus consecuencias. Los síntomas, aflicción asociada y preocupaciones causan empeoramiento moderado en el funcionamiento personal, familiar, social, educativo, ocupacional u otras áreas importantes (por ej., conflicto de relación, problemas de rendimiento en el trabajo, abandono de una gama social y actividades de ocio).

**Trastorno por aflicción corporal grave.** Se cumplen los criterios para el trastorno por aflicción corporal. Hay preocupación dominante y persistente por los síntomas y sus consecuencias, al extremo que estos pueden llegar a ser el punto focal de la vida de la persona; típicamente resultan en interacciones extensas con el sistema de cuidado de la salud. Los síntomas, aflicción asociada y preocupación causan empeoramiento serio en el funcionamiento personal, familiar, social, educativo, ocupacional, u otras áreas importantes de funcionamiento (por ej., incapaz de trabajar, alienación de amigos y familia, abandono de casi todo social y actividades de ocio). Los intereses de la persona pueden llegar a ser tan estrechos con el objetivo de centrar casi exclusivamente en su o sus síntomas corporales y sus consecuencias negativas.

**Trastorno por aflicción corporal no especificado.** Categoría residual cuando no se cumplen con los criterios completos para el trastorno.

**Disforia por integridad corporal.** Se caracteriza por un deseo intenso y persistente por sentirse físicamente incapacitado en una manera significativa (por ej., amputación de miembro, paraplejia, ceguera), con inicio en la adolescencia temprana acompañada por incomodidad persistente, o sentimientos intensos de inadecuación respecto al cuerpo, no discapacitado en su verdadera configuración. El deseo de llegar a ser físicamente discapacitado tiene consecuencias nocivas, cuando se manifiesta por cualquier preocupación por el deseo (incluyendo el tiempo dedicado para pretender estar incapacitado), que interfiere significativamente con la productividad, con actividades de ocio, o con el funcionamiento social (por ej., la persona está poco dispuesta a tener unas relaciones cercanas), o por estos intentos ha resultado en que la persona ha puesto su salud o su vida en peligro significativo.

**Trastornos por aflicción o experiencia corporales no especificado.** Categoría residual cuando no se cumplen los criterios diagnósticos completos para la enfermedad.

## TRATAMIENTO

1. Idealmente, el paciente debe ser tratado por un equipo multidisciplinario que incluya en forma permanente o intermitente al internista, psiquiatra y neurólogo.
2. Es importante enfatizar que una condición *sine qua non* para el tratamiento de los trastornos somatomorfos es establecer una excelente relación médico-paciente, hacer un diagnóstico de certeza y convencer al paciente que no tiene una enfermedad letal o crónica progresiva, preferiblemente en varias consultas. Nunca es conveniente decir al enfermo que **no tiene nada** o emplear tratamientos dolorosos. No refutar o negar los síntomas del paciente; sugerirle más bien que son funcionales, no orgánicos, y que esto que le sucede va a mejorar progresivamente. Es necesario investigar con mucho tacto las situaciones ambientales del paciente: tipo de vida, entorno familiar, problemas en el trabajo, desajustes y situación de estrés, con el objetivo de modificar hábitos y actitudes.
3. Es importante evaluar periódicamente al paciente, incluso una vez al mes, para garantizarle que se continúa evaluando lo apropiado de su diagnóstico.
4. Es necesario para disminuir la tensión emocional, el uso de ansiolíticos como las benzodiazepinas y los antidepresivos (si no hay contraindicación). Son de gran utilidad para aliviar el dolor y el insomnio. También se puede utilizar inductores del sueño no benzodiazepínicos tipo zolpidem.
5. Los factores psicológicos que permiten relacionar la somatización con conflictos internos deben ser explorados y manejados con mucha cautela para evitar un aumento de la angustia y la reactivación del cuadro clínico. En pacientes refractarios y gravemente afectados es sumamente importante la evaluación por el psiquiatra para desarrollar terapias cognitivo-conductuales, psicoterapia de grupo, hipnosis, inducir catarsis, tranquilización, análisis de alternativas y persuasión. Los pacientes con riesgo de suicidio deben ser hospitalizados, particularmente si ya lo han intentado o si tienen un plan para hacerlo, abuso de drogas y/o alcohol, hogar inestable o carecen de soporte familiar, historia de comportamiento impulsivo como litigar o caminar extensamente fuera de la casa; reciente situaciones estresantes (muertes, divorcios o pérdida del trabajo) o si otros miembros de la familia se han suicidado.
6. En síntomas inexplicables y somatizaciones crónicas se ha empleado terapia conductual cognitiva por meses; así como también, las terapias alternativas: sofrología, hidroterapia, yoga o suplementos dietéticos. Sin embargo, hay que alertar a los pacientes contra personas inescrupulosas que ofrecen curas milagrosas y tratamientos alternativos para supuestas enfermedades orgánicas, razón por la que se debe insistir en que sean tratados con la medicina tradicional científica.

## Bibliografía

- Allen LA, Woolfolk RL. Somatic Symptom Disorder Additional information is available at the end of the chapter. 2013. <http://dx.doi.org/10.5772/52431>.
- American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5a Edición, Masson Editores. 2013.
- Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª revisión. WHO. IDC-11. <https://icd.who.int>. 2022.

- Freud S. Estudios sobre la Histeria, 1895. Obras Completas. Biblioteca Nueva, Madrid, 1996.
- Freud S. Cinco conferencias, 1910. Obras Completas. Biblioteca Nueva, Madrid. 1996.
- González-Méndez H, Sánchez-Lizauzaba J. Psiquiatría para estudiantes de Medicina. Producciones. Alfa, Mérida, 1985.
- González B Gregorio, Bifano M, Campos J. Validación de una escala para detección precoz de trastornos somatomorfos en la consulta médica general. Arch Ven Psiq Neurol. 2003; 49(100): 18-22.
- Kroenke K. Efficacy of treatment for somatoform disorders: a review of randomized controlled trials. Psychosom Med. 2007; 69: 881-888.
- Kurlansik SL, Maffei MS. Somatic symptom disorder. Virtua family medicine residency program, voorhees, New Jersey Downloaded from the American Family Physician. 2016. [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp).
- Oyama O, Paltoo C, Greengold J. Somatoform Disorders. Am Fam Physician. 2007; 76: 1333-1338.
- Smith L. J Fam Plann Reprod Health Care. 2011; 37: 54-55. doi:10.1136/jfprhc.2010.0019
- Sánchez E. Revisado y aprobado por el psicólogo Sergio De Dios González. Los 7 conflictos familiares más frecuentes y cómo solucionarlos. Última actualización: 07 febrero, 2018.
- Sumathipala A. What is the evidence for the efficacy of treatments for somatoform disorders? A critical review of previous intervention studies. Psychosom Med. 2007; 69: 889-900.

## CAPÍTULO 41

# TRASTORNOS DISOCIATIVOS

TRINO BAPTISTA, MARÍA ALEJANDRA PULIDO-FEBRES,  
ANA TERESA HERNÁNDEZ

### INTRODUCCIÓN

Los trastornos disociativos, llamados anteriormente “histeria de conversión”, tienen un origen psicógeno y una estrecha relación temporal con acontecimientos traumáticos, problemas insoportables o irresolubles, o bien relaciones interpersonales alteradas. El término “conversión” implica que sentimientos no satisfechos originados por los problemas y conflictos que el enfermo no puede resolver se *transforman o “convierten” de alguna manera en síntomas* y no en meras *simulaciones*. En la actualidad se restringe el uso del término *conversión* a aquellos trastornos que afectan las funciones motoras, sensitivas o sensoriales. Por su parte, *disociación* se refiere a alteraciones de la conciencia, memoria, identidad y percepción global del ambiente.

A menudo, los trastornos disociativos son difíciles de diferenciar de manifestaciones culturales específicas en el manejo de situaciones estresantes. Su prevalencia fue estimada alrededor de 2,6% en pacientes vistos en una consulta de Medicina Interna. Sin embargo, la frecuencia puede ser mucho mayor (hasta 47%), particularmente en sujetos con otros trastornos mentales como la esquizofrenia, los episodios psicóticos asociados a enfermedad cerebral y los trastornos de ansiedad. Los trastornos disociativos comprenden un conjunto de síndromes psiquiátricos caracterizados por alteración súbita y temporal de algún aspecto de la *conciencia* (memoria o sentido de la realidad), *identidad* (coexistencia de dos o más personalidades) y de la *memoria*. Todos ellos son de inicio súbito, de corta duración, sin ansiedad, con recuperación espontánea y completa y de poca recurrencia; con excepción del “trastorno disociativo de identidad”, que tiende a ser crónico y de recuperación incompleta. Todos ellos deben ser diferenciados de ciertos trastornos orgánicos: alcoholismo, traumatismos craneoencefálicos, demencia, esquizofrenia, efectos adversos de medicamentos, epilepsia, tumores cerebrales y consumo de drogas. En los DSM-IV-TR y DSM-V se definen los *trastornos disociativos* como estados escindidos de la conciencia, memoria, identidad y percepción del entorno. El DSM-V los clasifica en:

1. Amnesia disociativa (amnesia psicógena).
2. Fuga disociativa (fuga psicógena).

3. Trastorno de identidad disociativo (antiguamente llamado trastorno de personalidad múltiple).
4. Trastorno de despersonalización.
5. Trastorno disociativo no especificado (trance disociativo, posesión, desmayo, estupor o coma no asociado a enfermedad médica general, síndrome de Ganse).

Por su parte, la CIE-10 incluye los *trastornos disociativos (de conversión)* en la sección de “trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatoformes”, y los clasifica en:

1. Amnesia disociativa.
2. Fuga disociativa.
3. Estupor disociativo.
4. Trastornos de trance y de posesión.
5. Trastornos disociativos de la motilidad, convulsiones disociativas, anestias y pérdidas sensoriales disociativas, trastornos disociativos de conversión mixtos, otros trastornos disociativos de conversión y trastornos disociativos de conversión, sin especificación.

El DSM-V, a diferencia de la CIE-10, ubica los trastornos conversivos en la gran categoría de trastornos somatomorfos en lugar de disociativos. Los autores del DSM-V argumentan que de esta forma se enfatiza en la importancia de considerar alteraciones neurológicas motoras y/o sensitivas en el diagnóstico diferencial de la conversión. Estas alteraciones por definición son poco comunes en los trastornos disociativos. En vista de que no hay uniformidad en las clasificaciones del DSM-V y el CIE-10, haremos un intento de adaptar ambas clasificaciones y describir cada una de las entidades clínicas allí mencionadas. De igual forma se describirán los cambios más importantes introducidos en la recientemente publicada versión del DSM-V.

## **AMNESIA DISOCIATIVA**

Consiste en una pérdida de la memoria parcial o total y selectiva, generalmente para hechos recientes, relacionada con acontecimientos traumáticos, accidentes o duelos inesperados. Es de inicio súbito, recuperación completa y se caracteriza por la pérdida grave de la memoria con obnubilación de la conciencia, que puede durar horas, o bien olvidar todo el pasado de sus vidas o parte de ella en forma definitiva. Es frecuente en jóvenes sometidos a estrés como en los combates de guerra o cualquier inminencia de muerte (por ej., ahogamiento). Es sorprendente una “tranquila aceptación del trastorno”, aunque puede presentarse perplejidad, angustia y diversos grados de búsqueda de atención. Debe diferenciarse de los trastornos orgánicos y lagunas mentales por el alcoholismo, traumatismos craneoencefálicos, la fuga disociativa y los trastornos de personalidad múltiple.

### **Criterios diagnósticos DSM-V para la amnesia disociativa**

1. Episodios de incapacidad para recordar información personal, posterior a un acontecimiento de naturaleza traumática o estresante y muy grave para ser considerado como un olvido ordinario.
2. La alteración no aparece exclusivamente en el contexto de otros trastornos disociativos o postraumáticos y no se explica por sustancias, enfermedad médica o neurológica.
3. Los síntomas producen deterioro social, laboral y otras actividades del individuo.

## **FUGA DISOCIATIVA**

Se trata de una alteración de la conciencia de aparición súbita que se puede asociar a una amnesia disociativa con un alejamiento del hogar y adquisición de otra identidad; puede ser desencadenada por el consumo intenso de alcohol o por un estrés. Generalmente, el paciente va a un sitio conocido con carga afectiva para él, en donde mantiene el cuidado de sí mismo (comida, aseo). El paciente comienza a deambular lejos de su hogar por días y hasta por meses, durante cuyo lapso olvida por completo su vida y sus asociaciones anteriores hasta que vuelve a la realidad. Posteriormente recuerda todo lo ocurrido antes de la fuga, pero nada durante ella. En el período de la fuga, el paciente lleva una existencia tranquila, vive modestamente, desempeña trabajos simples ajenos a su profesión o desarrolla actividades cotidianas sin que nada llame la atención a los nuevos vecinos o conocidos. La recuperación es espontánea, rápida y completa. Debe diferenciarse de la demencia, la ingestión de drogas, la epilepsia del lóbulo temporal, la amnesia disociativa y los trastornos de identidad disociativa.

### **Criterios diagnósticos DSM-V para la fuga disociativa**

1. Consiste en una salida repentina e inesperada lejos del hogar o trabajo e incapacidad para recordar el pasado personal.
2. Confusión sobre la identidad personal o asunción de una nueva identidad (parcial o completa).
3. El trastorno no aparece exclusivamente en el transcurso de un trastorno de identidad disociativo y no se debe a drogas o enfermedades médicas como epilepsia temporal.
4. Los síntomas producen deterioro social, laboral y otras actividades del individuo.

En el DSM-V, la fuga disociativa forma parte de la amnesia disociativa y no una entidad aparte.

## **TRASTORNO DE IDENTIDAD DISOCIATIVO**

Es un trastorno grave y raro, frecuente en adolescentes y mujeres jóvenes, y es de evolución crónica. Se define como la coexistencia de dos o más personalidades diferentes en el mismo individuo en un momento determinado. Cada personalidad es completa, con sus propios recuerdos, percepción, interacción, comportamiento, concepción del entorno y preferencias. Cada una ignora la existencia de la otra, y los cambios de una personalidad a otra son súbitos y a menudo impresionantes. Se relacionan con eventos traumáticos y hay incapacidad para recordar la información personal. Una de las personalidades toma el control del paciente en un momento determinado y puede ser recurrente. Debe diferenciarse de la amnesia disociativa, la epilepsia del lóbulo temporal, la fuga disociativa y la esquizofrenia.

### **Criterios diagnósticos DSM-V para el trastorno de identidad disociativo**

1. Presencia de dos o más entidades o estados de personalidad, cada una con un patrón propio y relativamente persistente de percepción, interacción y concepción del entorno y de sí mismo.
2. Al menos dos de estas entidades o estados de personalidad controlan de forma recurrente el comportamiento del individuo.



3. Incapacidad para recordar información personal importante, que es demasiado amplia para ser explicada por el olvido ordinario.
4. El trastorno no se debe a efectos de sustancias como el alcohol o enfermedades médicas como las crisis parciales complejas. Nota: en niños, el trastorno se diferencia del juego con amigos imaginarios u otro tipo de fantasías.

En el DSM-V se incorpora el siguiente cambio: En el criterio A se incluyen ahora síntomas de “posesión” y síntomas neurológicos funcionales.

## TRASTORNO DE DESPERSONALIZACIÓN

Es frecuente en mujeres entre los 15 y 30 años de edad. Representa una condición crónica, duradera, con ataques intercalados e intervalos libres de síntomas. Las crisis aparecen luego de fatigas, tensiones psicológicas y episodios de ansiedad. El paciente sufre de una sensación de irregularidad y de extrañamiento en sí mismo, de su persona o de las cosas y el mundo que lo rodea. Es una pérdida temporal repentina del sentido de la realidad y de la percepción que provoca disfunción social y ocupacional, percepciones indeseables, ansiedad, obsesiones y sentimientos de depresión.

En la despersonalización, el enfermo siente que sus propias sensaciones o vivencias se han desvinculado de sí mismo, son distantes, ajenas, o se han perdido; se siente “como si estuviera en un sueño”. En los síntomas de desrealización, el enfermo siente que los objetos, las personas o el entorno son irreales, distantes, artificiales, desvaídos y desvitalizados. Hay una adecuada conciencia de enfermedad y el reconocimiento de que es un cambio espontáneo y subjetivo que no ha sido impuesto por fuerzas externas o por otras personas. Se debe diferenciar de la demencia incipiente, esquizofrenia, despersonalización de los pacientes con depresión, otros trastornos disociativos, epilepsia, trastornos mentales orgánicos, tumores cerebrales, ansiedad y epilepsia.

### Criterios diagnósticos DSM-V para la despersonalización

1. Experiencias persistentes o recurrentes de distanciamiento o de ser un observador externo de los propios procesos mentales o del cuerpo (por ej., sentirse como si estuviera en un sueño).
2. Durante el episodio de despersonalización, el sentido de la realidad permanece intacto.
3. La despersonalización provoca malestar físico o deterioro social, laboral y en otros aspectos de la actividad del individuo.
4. El episodio de despersonalización no aparece exclusivamente en el transcurso de otro trastorno mental como la esquizofrenia, trastornos de ansiedad, estrés u otro disociativo, y no se debe a drogas, fármacos o epilepsia del lóbulo temporal.

En el DSM-V se incluyen ahora aquí síntomas de desrealización, en las que el mundo exterior se presenta como “extraño o irreal”. En consecuencia, el nuevo término es *trastorno de despersonalización/desrealización*.

## ESTUPOR DISOCIATIVO

El paciente permanece acostado o sentado por largos períodos de tiempo y no habla; se relaciona con problemas estresantes. Hay movimientos coordinados de los ojos y claramente el enfermo no tiene una perturbación de la conciencia. Se debe diferenciar del estupor catatónico y del estupor maniaco o depresivo.

## TRASTORNO DE TRANCE Y DE POSESIÓN

Se produce una pérdida temporal de la identidad personal y de la plena conciencia del contorno. La persona actúa como poseída por un espíritu y a menudo se presentan movimientos reiterados, posturas y manifestaciones expresivas.

## TRASTORNOS DISOCIATIVOS DE LA MOTILIDAD Y SENSIBILIDAD (CONVERSIÓN) CIE-10

Es común en mujeres jóvenes con conflictos psicológicos y en muchas de ellas hay una tranquila aceptación, y a pesar de la aparente gravedad, “*belle indifférence*”, no se finge de manera intencional y no hay historia de enfermedades ni de tratamientos médicos. Se produce una pérdida o alteración de las funciones sensitivas o motoras que impresiona una enfermedad neurológica. Se observan paresias, parálisis total o parcial de los miembros, ataxia, apraxia, acinesia, afonía, disartria, movimientos anormales, anestesia en forma de “guantes o botas”, temblores y sacudidas. El síntoma o déficit provoca aflicción o deterioro clínico que se refleja en el funcionamiento social, ocupacional o en el ánimo del paciente. El contorno psicopatológico del enfermo sugiere que la incapacidad funcional puede estar ayudando al enfermo a escapar de conflictos desagradables o a expresar de una manera indirecta una necesidad de dependencia o un resentimiento. El paciente suele negar problemas o conflictos y atribuye cualquier molestia a los síntomas o a la incapacidad derivada de ellos. Debe diferenciarse de enfermedades orgánicas como esclerosis múltiple, miastenia gravis, polimiositis, tumores o embolias cerebrales, esquizofrenia, trastornos somatomorfos y simulación de enfermedades.

Las **convulsiones disociativas** son semejantes a las de la epilepsia, pero no ocurre mordedura de la lengua, contusiones o relajación de esfínteres. En la anestesia y pérdida sensoriales disociativas hay una rara distribución de las alteraciones sensitivas que no se correlacionan con la sistematización de las diferentes vías sensitivas y motoras. Puede haber una pérdida parcial de la agudeza visual o en “forma de túnel”, e inclusive sordera psicógena. En los trastornos disociativos (de conversión) mixtos puede haber cualquier combinación o mezcla de las anteriores.

## TRATAMIENTO

1. El tratamiento de los trastornos disociativos es complejo y requiere la combinación de una sólida alianza terapéutica a largo plazo, con intervenciones puntuales específicas, bien sean psicosociales o farmacológicas. Es recomendable la integración de un equipo formado por especialistas en medicina interna, neurología, psiquiatría y psicología.
2. El tratamiento farmacológico no ha sido estandarizado, y puede incluir el uso temporal de ansiolíticos, antidepresivos, anticonvulsivantes y a menudo antipsicóticos.

3. En el tratamiento de la amnesia disociativa y la fuga disociativa se han empleado la psicoterapia, la administración intravenosa de barbitúricos de acción breve y la hipnosis. En los trastornos de personalidad múltiple se ha utilizado la psicoterapia a largo plazo, y en los trastornos de despersonalización, la psicoterapia y los nuevos antidepresivos. Para el tratamiento de la forma amnésica y los estados de fuga se emplean la psicoterapia, la hipnosis, la sugestión y medicamentos como el pentotal sódico.
4. A menudo es importante la incorporación de elementos religiosos y culturales propios del paciente en el tratamiento. La efectividad de la psicoterapia ha sido difícil de cuantificar, y se requiere de un proyecto organizado de tratamiento a largo plazo que incluya el paciente y las personas relevantes de su entorno.

## Bibliografía

- American Psychiatric Association. Manual of Statistics and Mental Disorders, IV Edition. American Psychiatric Association Press. Washington DC. 1994.
- American Psychiatric Association. Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-5. American Psychiatric Publishing. 2013.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association. 2013: 291-308.
- Bob P. Dissociation, forced normalization and dynamic multi-stability of the brain. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007; 28: 231-246.
- Fink P, Hansen MS, Oxhoj ML. The prevalence of somatoform disorder among internal medical inpatients. *J Psychosom Res.* 2004; 56: 413-418.
- Kihlstrom JF. Dissociative disorders. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005; 1: 227-253.
- Mohan I. Dissociative and conversion disorders: defining boundaries. *Curr Opin Psychiatry.* 2006; 19: 61-66.
- Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades, 11 edición. Capítulo 06:Trastornos mentales, del comportamiento y del neurodesarrollo. Versión electrónica mayo 2021.<https://icd.who.int/browse11/l/-/es#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f334423054>.
- Romero-López, Modesto J. Una revisión de los trastornos disociativos: de la personalidad múltiple al estrés postraumático. *Anales de Psicología.* 2016; 32(2): 448-456. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=16745250016>.
- Turkus JA & Kahler JA. Therapeutic interventions in the treatment of dissociative disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2006; 29: 245-262.

SECCIÓN  
**CUATRO**

**ENDOCRINOLOGÍA**

## CAPÍTULO 42

# ESTADOS HIPERTIROIDEOS

EVELYN N. HERNÁNDEZ-MARCHENA

### INTRODUCCIÓN

El término **tirototoxicosis** se refiere a las manifestaciones clínicas, bioquímicas y fisiológicas derivadas del exceso de hormonas tiroideas en los tejidos e **hipertiroidismo** a las manifestaciones clínicas derivadas exclusivamente de la hiperproducción hormonal por la glándula tiroides (hipertiroidismo primario, secundario y terciario). La prevalencia de la enfermedad en el adulto es aproximadamente del 1,9% en las mujeres y del 0,16% en los hombres. Las causas de tirototoxicosis son las siguientes:

1. Excesiva estimulación a la glándula tiroides por factores tróficos.
2. Activación constitutiva de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas de forma autónoma (enfermedad de Graves-Basedow, bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico).
3. Liberación pasiva de hormonas tiroideas preformadas y almacenadas en la glándula, por acción de diversos factores autoinmunes, infecciosos, químicos o inflamatorios (tiroiditis).
4. Fuente extratiroidea de producción endógena (*struma ovarii*, cáncer diferenciado de tiroides) o exógeno (tirototoxicosis facticia).

Según la captación de yodo radiactivo ( $I^{131}$ ) por la glándula, la tirototoxicosis se clasifica en: captación normal o elevada de yodo radiactivo y ausencia de captación de mismo.

**Tirototoxicosis asociada a captación normal o elevada de yodo radiactivo:** enfermedad de Graves-Basedow, adenoma tóxico o bocio multinodular tóxico, enfermedad trofoblástica, adenoma hipofisario productor de TSH y resistencia a las hormonas tiroideas (mutación del receptor  $BT_3$ ).

**Tirototoxicosis asociada a ausencia de captación de yodo radiactivo:** tiroiditis silente o dolorosa, tiroiditis inducida por amiodarona, tiroiditis subaguda (granulomatosa de De Quervain), tiroiditis por palpación, tirototoxicosis yatrogénica, tirototoxicosis (administración exógena de hormona tiroidea), *struma ovarii*, tiroiditis aguda, enfermedad ficticia y metastásis de cáncer diferenciado de la tiroides.

El diagnóstico de tirototoxicosis se hace con la demostración del exceso de hormonas en la sangre. Los hallazgos bioquímicos se caracterizan por una disminución de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) o tirotropina ( $VR = 0,5-4,7 \mu UI/L$ ) y elevación sérica de la  $T_3$  y

T<sub>4</sub> libres (VR= T<sub>3</sub> L= 1,4-4,2 pg/mL o 3-8 pmol/L; T<sub>4</sub> L= 0,7-1,2 ng/dL o 9-20 pmol/L por el método RIA). Una vez diagnosticada la tirotoxicosis es importante identificar la causa que la produce, ya que el tratamiento es diferente en cada una de ellas. Es importante reconocer algunas variantes de tirotoxicosis.

**T<sub>3</sub> toxicosis.** Se caracteriza por una TSH suprimida, T<sub>3</sub> L elevada y T<sub>4</sub> L normal. Con frecuencia se encuentra este patrón al inicio de la tirotoxicosis cuando aún hay poca sintomatología, sobre todo en la enfermedad de Graves-Basedow y el adenoma tóxico. También es característico de la ingesta de T<sub>4</sub> (levotiroxina) y algunos fármacos antitiroideos.

**T<sub>4</sub> toxicosis.** Cursa con una TSH suprimida, T<sub>4</sub> L elevada y T<sub>3</sub> L normal. Este patrón se encuentra en pacientes con tirotoxicosis y enfermedad no tiroidea concurrente debida a un descenso en la conversión periférica de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>.

**Hipertiroidismo subclínico.** Se caracteriza por presentar niveles normales de T<sub>4</sub> L y T<sub>3</sub> L con una TSH baja o suprimida.

## ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

Es la causa más frecuente de hipertiroidismo; parece tener una predisposición genética familiar con herencia autosómica recesiva. Puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente en las mujeres de la tercera y cuarta década de la vida; generalmente se desencadena en forma brusca por situaciones estresantes. La enfermedad tiene un curso errático e impredecible, con remisiones espontáneas y duración variable; son frecuentes las exacerbaciones, inclusive bajo tratamiento con fármacos antitiroideos. Es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia en el suero de *anticuerpos (inmunoglobulinas) estimuladores de la tiroides* (TSI), generada en la glándula tiroides, médula ósea y ganglios linfáticos; que actúa como estimulante de la glándula tiroides y anticuerpos activadores del receptor de TSH (TRAb).

Otros antígenos implicados son la *peroxidasa tiroidea* (TPO), que genera anticuerpos anti-TPO (antimicrosomales) y la tiroglobulina (TG) que produce anti-TG. Se han descrito factores ambientales como el estrés, las infecciones (virus de la influenza B, *Yersinia enterocolitica* y el virus de la hepatitis C); además, el uso de yodo, el estrés y el tabaco.

Además de las manifestaciones de tirotoxicosis, son relevantes el bocio, exoftalmos, el mixe-dema pretibial y la acropaquia. El bocio es simétrico, difuso, generalmente grado I o II; a veces se ausculta un soplo sobre la glándula y se palpa un frémito debido a la gran vascularización. Los trastornos cardiovasculares están dados por un “pulso saltón”, hipertensión arterial con aumento de la presión arterial diferencial, taquicardia y soplos cardíacos. Cuando el hipertiroidismo es grave puede cursar con insuficiencia cardíaca de gasto alto, trastornos del ritmo (extrasístoles auriculares y/o ventriculares multifocales y, fibrilación auricular paroxística o permanente) y edema agudo del pulmón. Son notables las siguientes manifestaciones clínicas:

**Alteraciones neuropsiquiátricas:** inquietud psicomotora, insomnio, ansiedad, apatía, incapacidad para la concentración mental o intelectual, inestabilidad del humor, cuadros depresivos y psicóticos.

**Hiperactividad vegetativa-simpática:** temblor fino de las manos, retracción palpebral y fenómenos vasomotores.

**Alteraciones de la piel y los anexos:** piel húmeda, sudorosa, caliente, con dermatografismo excesivo, vitiligo o hiperpigmentación en zonas orbitarias, genital, anal y en zonas expuestas al roce. Las uñas son quebradizas, con onicólisis (se desprenden fácilmente) y el cabello se cae con facilidad. El mixedema pretibial o dermatopatía pretibial son tumefacciones induradas de tamaño y coloración diversa, que dan el aspecto de “piel de naranja”. La acropaquia consiste en el engrosamiento de los dedos de la mano y pies en forma de “palillo de tambor”, debido a una osteoartropatía hipertrófica no dolorosa.

**Alteraciones musculoesqueléticas:** debilidad muscular y miopatía crónica atrófica.

**Manifestaciones gastrointestinales:** apetito exagerado con pérdida de peso, a veces de aparición repentina; aclorhidria, esteatosis hepática, alteración de las pruebas hepáticas, tránsito intestinal acelerado con diarrea y síndrome de malabsorción intestinal.

**Alteraciones de la función renal:** aumento de la filtración glomerular con poliuria.

**Alteraciones del sistema reproductor:** retrasos menstruales, amenorrea, infertilidad con alteración de la secreción de LH y FSH. En el hombre ginecomastia y disfunción sexual, con niveles altos de estrógenos.

**Globos oculares:** exoftalmos o protrusión de los globos oculares fuera de la cavidad orbitaria como consecuencia del aumento del tejido retroocular; en este aumento cumple un papel fundamental la miastenia importante de los músculos oculomotores y la estasis venosa del tejido retroocular. Cuando el exoftalmos es grave (maligno) produce paresia de los músculos oculomotores, diplopía, propulsión ectópica de la conjuntiva, cierre insuficiente de los párpados (lagofthalmos), queratitis, úlceras de la córnea y ceguera. El exoftalmos mejora muchas veces en forma espontánea después de la remisión de la tirotoxicosis, y en otras se agrava; sin embargo, la evolución de la oftalmopatía lleva un curso independiente del hipertiroidismo.

**Alteraciones metabólicas:** aumento de las oxidaciones celulares, elevación del metabolismo basal, aceleración de la glucogenólisis hepática, disminución de la tolerancia a la glucosa, aumento del catabolismo proteico (que lleva a la osteoporosis) y alteración del metabolismo de la creatina, que conduce a la astenia muscular y fatigabilidad.

**Los exámenes de laboratorio en la enfermedad de Graves-Basedow pueden revelar:** aumento de los niveles circulantes de  $T_4$  L y  $T_3$  L y disminución marcada de la TSH (la disminución de la TSH con  $T_4$  L normal, hace pensar en un hipertiroidismo a  $T_3$ ); además, elevación de la captación de  $I^{131}$ , ausencia de respuesta de la secreción de TSH con la estimulación de la hormona liberadora de la TSH (TRH) y presencia en el suero de anti-TPO, anti-TG y anticuerpos activadores del receptor de TSH (TRAb).

## Tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow

El seguimiento de estos enfermos debe ser periódico: cada 3 meses en el primer año; en caso de controlarse la enfermedad, cada 6 meses por dos años y posteriormente controles anuales. El examen clínico debe acompañarse con determinaciones periódicas de  $T_3$  L,  $T_4$  L, TSH y la



medición de los títulos de anticuerpos activadores del receptor de la TSH (TRAb), los cuales son importantes para predecir la respuesta al tratamiento farmacológico, el cese de la terapia y la posibilidad de recurrencia. El objetivo del tratamiento es mejorar rápidamente la clínica y disminuir la producción hormonal.

Existen 3 opciones de tratamiento convencional, que han demostrado eficacia y seguridad durante mucho tiempo: tratamiento farmacológico con fármacos antitiroideos de síntesis y otros fármacos coadyuvantes, yodo radiactivo ( $I^{131}$ ) y el tratamiento quirúrgico.

### **Tratamiento farmacológico**

Hasta ahora, el tratamiento farmacológico del bocio difuso tóxico no es totalmente curativo; controla la enfermedad durante la administración de los fármacos, pero al suspenderlos puede recidivar en un 30% a 40%. Los medicamentos más usados son los bloqueadores  $\beta$ , las tionamidas y, los corticoesteroides en casos especiales como la hidrocortisona. El tiempo para lograr el eutiroidismo oscila entre 2 y 4 meses, aunque depende de la gravedad de la enfermedad, el tamaño de la glándula y la dosis administrada. El tratamiento puede ser repetido cuantas veces sea necesario y tolerado.

**Bloqueadores  $\beta$ .** Mejoran los síntomas causados por el exceso de la actividad adrenérgica; como la taquicardia, temblor, ansiedad e intolerancia al calor. El más usado es el propranolol, que también inhibe la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$ . Las dosis varían entre 10-40 mg VO c/6 a 8 h, según la gravedad del cuadro. También se puede usar el atenolol, 25-50 mg VO diarios por 6 a 8 semanas; la dosis se debe reducir progresivamente hasta suspenderlo, y puede ser usado en pacientes con insuficiencia cardíaca de gasto alto, pero están contraindicados en el bloqueo AV completo, bradicardia, insuficiencia cardíaca crónica y en el asma bronquial.

**Tionamidas.** Incluyen el metimazol y el propiltiouracilo. El mecanismo de acción consiste en la reducción de la síntesis de hormonas tiroideas al inhibir la función de la *peroxidasa tiroidea*, lo que reduce la oxidación y organificación del yoduro para la yodación de la tiroglobulina. Tienen también cierta acción inmunosupresora, por lo que son muy útiles en la enfermedad de Graves-Basedow. El propiltiouracilo, además de bloquear la síntesis de hormona, inhibe la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$ , la dosis es de 100-200 mg VO c/6-8 h.

**Metimazol.** Es el más usado y puede administrarse en cualquier edad, sobre todo para pacientes que rechacen o estén contraindicadas las medidas quirúrgicas o radiactivas; tiene mayor rapidez de acción y una vida media más larga (5 horas), por lo que puede ser usado c/8 h. Traspasa fácilmente la barrera placentaria, por lo que a dosis altas puede producir en el feto hipotiroidismo, bocio, prematuridad y muerte. El tratamiento puede durar un año o más. Las dosis iniciales recomendadas, dependen de la gravedad del cuadro, varía entre 5 a 20 mg VO c/8 h. El tiempo de remisión del hipertiroidismo se estima en 18 meses. Los efectos adversos se producen entre 1% y 5% de los pacientes, e incluyen fiebre, erupción cutánea, urticaria, artralgia, artritis, leucopenia transitoria, ictericia colestásica, vasculitis y un síndrome parecido al lupus eritematoso sistémico; muchos de estos efectos adversos desaparecen, inclusive si se continua el tratamiento. La agranulocitosis, que puede llegar a 250 células por  $mm^3$ , ocurre en el 0,5% de los pacientes, sobre todo en mayores de 40 años y con dosis superiores a 40 mg diarios; esta se

presenta por lo general entre el primer y tercer mes del tratamiento. En vista de que el comienzo de la agranulocitosis es súbito e idiosincrático; muchas veces, el control periódico de la fórmula blanca no predice su aparición. La suspensión del medicamento y el uso de corticoesteroides facilitan la recuperación de la médula ósea. Es necesario asociar antibióticos para las infecciones que afectan a estos enfermos; faringitis, úlceras bucales y septicemia grave.

### **Tratamiento quirúrgico**

Por lo general, la tiroidectomía se recomienda en niños, adolescentes, mujeres en edad de procreación, embarazadas, individuos con bocios muy grandes, síntomas no bien controlados con los medicamentos antitiroideos, pacientes que no los aceptan o no se recomienda el tratamiento con  $I^{131}$ . El clínico deberá decidir el momento de la intervención; el paciente debe estar en condiciones eutiroideas con el tratamiento médico, ya señalado, por un período de 6 a 8 semanas. El metimazol o propiltiouracilo se mantienen hasta el momento del acto quirúrgico, y no es necesario administrarlos en el posoperatorio. Los bloqueadores  $\beta$  se indican hasta el día de la intervención y se continúa por 10 días más. El anestesiólogo debe abstenerse de usar atropina durante la intervención cuando se usa propranolol por la gran taquicardia que puede desencadenar; de igual manera, los anestésicos vagolíticos o simpaticomiméticos se deben evitar en pacientes con tirotoxicosis. Previa a la intervención (1 a 3 semanas, mínimo 10 días), con el paciente eutiroideo se debe usar la solución de Lugol fuerte o solución saturada de yoduro de potasio para disminuir una crisis tirotóxica, la vascularización de la glándula y facilitar la labor del cirujano; la dosis recomendada es de 5 gotas VO tres veces diarias hasta el momento de la intervención. Los yoduros no deben administrarse precozmente, ya que el yodo complementario proporciona más sustrato para síntesis de hormonas tiroideas.

Las complicaciones de la cirugía son la disfonía por lesión del nervio laríngeo recurrente, el hipoparatiroidismo y el hipotiroidismo. El hipertiroidismo recidivante es posible en las lobectomías y tiroidectomía subtotal; si ocurre en el posoperatorio inmediato se recomienda reanudar el metimazol y propranolol a la dosis habitual y; si es tardío se sugiere el tratamiento con  $I^{131}$ .

### **Tratamiento con $I^{131}$**

Es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes. Aunque inicialmente, el yodo radiactivo, fue rechazado en los niños por presuntos daños genéticos o cáncer, en la actualidad es la cura electiva en niños y adolescente. Solamente está contraindicado en mujeres embarazadas; y cuando se administra en edad fértil se debe evitar el embarazo por lo menos durante 6 meses. El tratamiento con  $I^{131}$  es efectivo, económico, sencillo y deben suspenderse los antitiroideos previamente para facilitar la captación del  $I^{131}$  por la glándula. Es recomendable en pacientes con alergia o toxicidad a los medicamentos antitiroideos, con bocios grandes o que rechacen la cirugía. La dosis de  $I^{131}$  está relacionada con el tamaño de la glándula, con la captación máxima de yodo radiactivo y, además, la vida media efectiva del radiofármaco. Empíricamente, el  $I^{131}$  se recomienda a la dosis de 100 a 200 milicurios (mCi) VO (1 mCi= 37 megabecquerel MBq), diluidos en agua. Un hipertiroidismo moderado requiere un promedio de 8 mCi. La radiación que podrían recibir los ovarios con una dosis estándar de  $I^{131}$  es semejante a la ofrecida con un estudio radiológico de vías digestivas (6 placas radiográficas). La complicación inmediata del tratamiento con  $I^{131}$  es la tiroiditis por radiación y, la tardía, el hipotiroidismo permanente. No

es recomendable por unos días el contacto íntimo del paciente con embarazadas y niños, por el riesgo de radiación. Su uso no parece aumentar la incidencia del cáncer de tiroides, leucemias o problemas genéticos. El tratamiento con  $I^{131}$  puede exacerbar un exoftalmos grave, razón por la que se debe evitar en estos pacientes, y cuando es ligero se debe asociar la prednisona 0,4 a 0,5 mg/kg VO diarios por un mes y luego reducirlo progresivamente en dos meses.

### **Nuevas terapias en la enfermedad de Graves-Basedow**

La demanda de nuevas opciones terapéuticas, así como el mayor conocimiento de la inmunobiología básica, ha permitido que emerjan nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow, las cuales se encuentran actualmente en investigación e incluyen terapia biológica, pequeñas moléculas y péptidos inmunomoduladores. Algunas de estas terapias que han demostrado en fase experimental potencial eficacia en el control del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves, incluyen las moléculas que modulan la actividad de los linfocitos B: rituximab (anti-CD20), iscalimab (anti-CD40), belimumab (anti-BAFF); pequeñas moléculas que actúan como antagonistas del receptor de TSH (anti-TSHR): anticuerpos que bloquean la actividad estimuladora del receptor de TSH (K 1-70 anti-TSHR mAb) e inmunoterapia específica contra el receptor de TSH (ATX-GD-59 péptido TSHR). La introducción de esta novedad terapéutica tiene como objetivo restablecer la función tiroidea, sin el requerimiento de la terapia convencional, pero aún esta por conocerse el potencial riesgo del compromiso inmune, así como el costo de las implicaciones con el uso de estas nuevas terapias que se encuentran en fase avanzada de investigación.

### **Tratamiento de la enfermedad ocular tiroidea**

El tratamiento depende de la actividad y gravedad de la enfermedad ocular, lo cual se establece con la evaluación clínica, con el empleo de escalas de actividad (escala de actividad clínica CAS) y el grado del daño; según las categorías recomendadas en las guías clínicas del Grupo Europeo de Orbitopatía de Graves (EUGOGO). De manera general, las medidas que se emplean en los casos de oftalmopatía leve activa son sintomáticas y empíricas: dormir con almohadas altas, colirios a base de hidroxipropil-metilcelulosa y alcohol polivinílico; lentes protectores de la luz solar y evitar lugares cerrados donde se fume y el cese del hábito tabáquico. Adicionalmente se considera el selenio como tratamiento coadyuvante en los casos leves con actividad, a razón de 100 µg dos veces al día por 6 meses, lo que ha demostrado una mejoría significativa en la inflamación y demás síntomas observados en los casos leves activos. El tratamiento debe hacerse conjuntamente con el oftalmólogo; lo más precozmente posible para evitar complicaciones. Entre los tratamientos indicados para la enfermedad ocular moderada con criterios de actividad, están los corticoesteroides, especialmente de uso intravenoso, que han mostrado superioridad frente al uso de la terapia oral; el esquema más empleado es el propuesto por Kahaly y col. que consiste en la administración de metilprednisolona 500 mg IV semanalmente por 6 dosis, seguido de 250 mg IV semanalmente por 6 dosis; se obtiene una tasa de respuesta del 77% a las 12 semanas.

La radioterapia retroorbitaria induce apoptosis linfocítica e interrumpe la diferenciación de los fibroblastos retroorbitarios, lo que contribuye a reducir el proceso inflamatorio; sin embargo, es indispensable la correcta selección de pacientes, debido a que es realmente eficaz en pacientes con enfermedad precoz, activa y progresiva de moderada a grave. La cirugía descompresiva se

indica cuando el exoftalmos se acompaña de neuropatía óptica, edema de papila y daño grave de la córnea, con proptosis progresiva que no responde al tratamiento con corticoesteroides. En recientes años, se han aprobado una serie de agentes biológicos como: rituximab, tocilizumab y teprotumumab, o anticuerpo monoclonal contra el receptor IGF-1R; aprobado en el 2020 por la FDA para su administración en pacientes con enfermedad ocular tiroidea moderada a grave, esta tiene una excelente tasa de respuesta especialmente en la proptosis grave.

## **BOCIO MULTINODULAR TÓXICO**

El bocio multinodular hiperfuncionante, también conocido como enfermedad de Plummer (Basedow yódico o fenómeno de Jod-Basedow), es el hipertiroidismo con captación aumentada de yodo radiactivo que se establece en un bocio multinodular antiguo previamente eufuncionante. Es frecuente en el adulto mayor, ancianos y de sexo femenino. Más común que el adenoma tóxico único y menos que el bocio difuso; su prevalencia hiperfuncionante es mayor en las zonas geográficas con déficit de yodo y la tirotoxicosis se puede presentar cuando se ingiere yodo a dosis altas para tratamientos de afecciones bronquiales o se hace la yodación del agua y de la sal para fines profilácticos. En estos pacientes es frecuente la existencia de hipertiroidismo subclínico que precede durante años a la tirotoxicosis.

Los tratamientos de elección del bocio multinodular hiperfuncionante son la cirugía y la administración de  $I^{131}$  ya que, al contrario de lo que ocurre en la enfermedad de Graves- Basedow, el hipertiroidismo del bocio multinodular hiperfuncionante es progresivo y puede alcanzar una autonomía permanente. Por tanto, el tratamiento consiste en controlar el hipertiroidismo con fármacos antitiroideos; una vez llevado a un estado eutiroides se somete el paciente a la tiroidectomía o bien se suspenden los medicamentos por 5 a 7 días y se administra el  $I^{131}$  a la dosis de 20 a 50 milicurios (mucho menor que en el bocio difuso tóxico). Aunque con este tratamiento se controla el hipertiroidismo, el tamaño del bocio no disminuye debido a la existencia de grandes áreas de tejido no funcionante, fibrótico o calcificado. Algunos pacientes pueden requerir una a dos dosis adicionales de  $I^{131}$  para ser llevados al eutiroidismo; es frecuente que se presente posteriormente un hipotiroidismo en el transcurso de los años.

## **ADENOMA TÓXICO**

El adenoma tiroideo tóxico, también llamado nódulo tóxico, es una neoformación benigna que asienta sobre una glándula tiroides morfológicamente normal y que origina un cuadro clínico de hipertiroidismo similar al descrito en la enfermedad de Graves- Basedow, pero sin oftalmopatía. Es de evolución lenta e insidiosa en varios años. Los últimos avances en genética molecular han puesto de manifiesto que algunos nódulos tóxicos tienen una mutación del gen para el receptor TSH (TSHR), que produce una activación de la cascada del AMP-cíclico como expresión de dicha mutación. Corrientemente, el nódulo es único (aunque puede ser doble), nodular, de tamaño variable, redondeado u ovoide, de consistencia firme o parenquimatosa y de histología folicular. Afecta por lo general a mujeres por encima de los 40 años y los síntomas resaltantes corresponden a la esfera cardiovascular: palpitaciones, taquicardia y fibrilación auricular; y en menor frecuencia temblor, ansiedad y aumento de la hendidura palpebral.

El diagnóstico del adenoma tóxico tiroideo se hace con la clínica, exploración de la glándula tiroides y las pruebas complementarias (TSH baja o suprimida, elevación de  $T_3L$  y  $T_4L$ ). La gammagrafía tiroidea detecta un nódulo hipercaptante o “caliente” (concentra en exceso el radiofármaco), con inhibición parcial o total del tejido tiroideo restante o extra nodular.

El tratamiento de elección es el  $I^{131}$ , el cual se prefiere en el adulto mayor y pacientes con alto riesgo quirúrgico, y dado que el yodo radiactivo se concentra casi exclusivamente en el nódulo hiperfuncionante, el hipotiroidismo posradiación es raro; la dosis oscila entre 10 a 35 milicurios VO. La ablación quirúrgica del nódulo está indicada en casos de bocios grandes comprensivos, niños, adolescentes, cuando se requiere una resolución rápida del cuadro y mujeres en edad fértil, que deseen tener descendientes; es conveniente normalizar previamente el estado tirotóxico con metimazol y bloqueadores  $\beta$ , particularmente en ancianos y cardiopatas. Otra modalidad de tratamiento es la inyección percutánea de etanol.

## HIPERTIROIDISMO POR TIROIDITIS

Las tiroiditis son patologías tiroideas comunes en la práctica clínica; constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades de la glándula, de naturaleza inflamatoria. En las primeras fases de la tiroiditis aguda, subaguda (de De Quervain) y crónica (enfermedad de Hashimoto) puede observarse un hipertiroidismo ligero o moderado debido a la descarga de hormonas tiroideas. Los síntomas clásicos del hipertiroidismo se acompañan eventualmente de fiebre, escalofríos y tumefacción glandular dolorosa, especialmente en la tiroiditis subaguda. El uso de terapia inmunomoduladora utilizada actualmente en diferentes patologías, especialmente el cáncer, está asociada a una importante incidencia de tirotoxicosis que varía del 10% al 20% con los agentes anti-CTLA4 y, 30% a 40% en el tratamiento con los anti-PD1 y bloqueo PD-L1. Se identifican dos diferentes tipos de tirotoxicosis por inmunoterapia, una tirotoxicosis similar a la inducida por amiodarona (AIT tipo 1), caracterizada por un hipertiroidismo persistente que responde a fármacos antitiroideos, y una tirotoxicosis transitoria similar a la AIT tipo 2 que está asociada a una tiroiditis destructiva que evoluciona a un hipotiroidismo definitivo. El uso de herramientas diagnósticas como el ultrasonido y la gammagrafía tiroidea, son útiles para identificar el patrón o tipo de tiroiditis y así poder establecer la terapia más apropiada.

## HIPERTIROIDISMO APÁTICO

Se observa en personas ancianas con bocio y se caracteriza solo por pérdida de peso y taquicardia; en lugar de nerviosismo e hiperactividad se nota más bien apatía, letargia, desinterés y anorexia. No es raro que se añada una insuficiencia cardíaca crónica con fibrilación auricular. Las determinaciones de TSH,  $T_3L$ ,  $T_4L$  y la captación de yodo radiactivo esclarecen el diagnóstico. El tratamiento antitiroideo mejora el estado general del enfermo; también se ha empleado el  $I^{131}$ .

## HIPERTIROIDISMO Y EMBARAZO

La prevalencia de hipertiroidismo en las mujeres embarazadas es de 0,05% al 1% y, el 85% de este presenta una enfermedad de Graves-Basedow. Las pacientes embarazadas toleran bien el hipertiroidismo; el mayor riesgo es el parto prematuro, con muerte fetal en un 70%, pero logra

reducirse a menos de 10% con el tratamiento médico. Debido a los efectos descritos para el metimazol sobre el feto en el primer trimestre, se recomienda el uso de propiltiouracilo durante este período, en general deben usarse las mínimas dosis posibles, aunque persista cierto estado hipertiroides durante el embarazo ( $T_4$  L en los límites superiores de lo normal), condición mejor tolerada por la madre y el feto. El hipertiroidismo tiende a mejorar en el curso del embarazo y no es raro que remita en el tercer trimestre, lo que permite la suspensión del antitiroideo. Sin embargo, cuando el nivel de  $T_4$  L baja en las consultas sucesivas (cada 3 a 4 semanas), la dosis del antitiroideo debe ser reducida a la mitad o a un tercio de la dosis inicial. A pesar de que se ha sugerido que el tratamiento preferible en la mujer gestante es el propiltiouracilo, no hay estudios que demuestren una superioridad respecto a las otras tionamidas.

## HIPERTIROIDISMO NEONATAL

Ocurre en recién nacidos de madres hipertiroides no controladas, debido a que las inmunoglobulinas maternas estimulantes de la tiroides atraviesan la barrera placentaria; ocasiona alta tasa de mortalidad fetal del 12% al 20%. Algunos autores lo tratan con yoduros y otros con antitiroideos, sedantes, digitálicos, propranolol y medidas de mantenimiento. La enfermedad es autolimitada y dura aproximadamente un mes.

## HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

El hipertiroidismo subclínico se define como una concentración de TSH sérica baja (límite inferior normal o suprimida) que cursa sin elevación de las concentraciones séricas de  $T_4$  L y  $T_3$  L. Las consecuencias del hipertiroidismo subclínico no tratado son las alteraciones ecocardiografías de la función cardíaca, el riesgo de fibrilación auricular cuando la concentración de TSH sea menor de  $0,1 \mu\text{UI/L}$  y disminución de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas, con riesgo de fracturas. Debe descartarse el uso de altas dosis de esteroides y dopamina.

## OTROS TIPOS DE HIPERTIROIDISMO

Pueden ser debidas a la presencia de tejido ectópico tiroideo hiperfuncionante, como en los tumores dermoides o teratomas del ovario con producción de yodotironinas (estruma ovárico); se observa también en los tumores trofoblásticos (mola hidatiforme y el coriocarcinoma) y en el carcinoma embrionario del testículo, por excesiva producción de gonadotropina coriónica humana con acciones semejantes a la TSH. Existen otros casos con una sobreproducción de TSH por un adenoma hipofisario, en el cual existe una elevación de la yodotironinas circulante con un aumento consensual de TSH. El tratamiento varía según el caso. Otras causas que pueden desencadenar un hipertiroidismo son la hiperemesis gravídica, el uso del yodo para el tratamiento de los bocios eufuncionante, expectorantes que contengan yoduros, amiodarona (contiene 37% de yodo), y el uso de hormonas tiroideas (para adelgazar, simular enfermedades, personalidades históricas, productos naturistas y alimentos contaminados con tiroglobulina). Estas últimas formas de hipertiroidismo se caracterizan por ausencia de bocio, TSH y captación de yodo radiactivo bajas con  $T_3$  L y  $T_4$  L altas.

## CRISIS TIROTÓXICA O “TORMENTA TIROIDEA”

Es una complicación del hipertiroidismo grave, caracterizado por un compromiso y descompensación multisistémico. A veces, la aparición es tan violenta que de no tratarse rápidamente sobreviene la muerte, con una tasa de mortalidad descrita en series actuales de 8% a 25%. Se desencadena por episodios de estrés, infecciones, tratamientos antitiroideos mal conducidos en el pre o posoperatorio para una tiroidectomía u otra cirugía, suspensión brusca de medicamentos antitiroideos y manipulación de bocios grandes. En la tormenta tiroidea, todos los síntomas del hipertiroidismo se exageran y se asocian a fiebre, sudoración, inquietud, disnea, marcada agitación psicomotriz, temblor, diarrea y vómito con deshidratación grave, pulso incontable, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva y disfunción hepática. Puede ocurrir edema agudo del pulmón y colapso cardiovascular, así como delirio, psicosis, parálisis bulbar, coma y muerte. El diagnóstico es clínico asociado a sistemas diagnósticos que deben ser considerados, como un puntaje mayor o igual a 45 en la escala de Burch-Wartofsky, propuesta por la asociación Americana y Europea de Tiroides, o las categorías de tormenta tiroidea 1 (TS1) y 2 (TS2) propuesta por la Asociación Japonesa de Tiroides. El tratamiento consiste en las siguientes medidas generales:

1. Ubicar al paciente en un cuarto semioscuro, tranquilo y libre de ruido.
2. Administrar oxígeno húmedo a razón de 4 L/min a través de un catéter nasal.
3. Hidratación permanente con solución glucosada al 5% alternada con salina normal, 4 a 5 litros diariamente más complemento vitamínico B.
4. Clorpromazina, 25 a 50 mg VO o IM c/4 a 6 h, o meperidina, 25 a 50 mg IV c/4 a 6 h, para producir sedación suave.
5. **Antipiréticos.** Para controlar la fiebre se usa el acetaminofeno. Evitar el ácido acetilsalicílico, pues desplaza la  $T_4$  de la TBG y aumenta los niveles de yodotironinas circulantes. Cuando la fiebre es muy alta se deben emplear medios físicos como mantas húmedas, bolsas de hielo y fricciones con alcohol; previa sedación para evitar escalofríos provocados por el enfriamiento.
1. **Antitiroideos.** El metimazol a la dosis de 20 mg VO c/6 h (60-80 mg/día), o a través de una sonda nasogástrica. Cuando el paciente vomita se pueden usar tabletas trituradas y diluidas en enema a retener: 40 mg c/6 h. La alternativa de elección es el propiltiouracilo a la dosis es de 300 a 400 mg VO o enemas c/6 h; o una sola dosis de 500-1.000 mg, seguido de 250 mg c/4 h; seis horas antes del Lugol. Se debe continuar hasta que el paciente logre un estado eutiroides.
6. **Bloqueadores  $\beta$ .** Se usan para aliviar las manifestaciones adrenérgicas. El propranolol se usa a la dosis de 1 mg IV c/5 min, hasta controlar la frecuencia del pulso alrededor de 110 a 120 por min; luego 40 a 80 mg VO c/4 o 6 h, según la respuesta del paciente. Otros bloqueadores  $\beta$  usados son atenolol, metropolol y esmolol; actualmente más confiables para el paciente con disfunción cardíaca. Cuando el propranolol está contraindicado, por insuficiencia cardíaca o asma bronquial, se puede usar la reserpina a la dosis de 1 mg IM c/6 h, o guanetidina, 1 a 2 mg/kg VO, fraccionadas c/6 h.
7. **Corticoesteroides.** Se recomienda usar la hidrocortisona, una dosis de 300 mg IV, seguido de 100 mg IV c/8 h, o metilprednisolona, 40 mg IV c/6 h; o dexametasona, 4 mg IV c/6 h.



8. **Yodo.** El yodo bloquea la liberación de hormonas tiroideas e inhibe su síntesis. Esta inhibición es transitoria y desaparece después de cierto tiempo; a este fenómeno se le conoce por *Wolff-Chaikoff*. Se usa la solución saturada de yoduro de potasio y se emplea a la dosis de 5 gotas (250 mg) VO c/6 h, o de Lugol fuerte, 10 gotas VO c/8 h. También se puede usar el yoduro de sodio 0,25 g IV c/6 h. El yodo debe administrarse 6 horas después de la primera dosis del metimazol o propiltiouracilo (lapso suficiente para asegurar el bloqueo de la biosíntesis tiroidea); luego, disminuirse progresivamente y suspenderlo a los 15 días del tratamiento.
9. Antibióticos en caso de infección.
10. Plasmaféresis, exanguinotransfusión o diálisis peritoneal, cuando las condiciones son graves con inminencia de muerte, para eliminar el exceso de yodotironinas plasmáticas circulantes.

### **Manejo de la anestesia en el paciente con hipertiroidismo y crisis tirotóxica en emergencia**

La crisis tirotóxica es conocida como una de las complicaciones más temibles que pueden acontecer en el manejo quirúrgico del paciente hipertiroideo. En la actualidad es muy poco frecuente, sobre todo, en los casos de la enfermedad de Graves-Basedow, en la cual, el uso y la aceptación de los tratamientos con yodo radiactivo son cada vez más extendidos. El cuadro clínico es de difícil definición; se trata ante todo de un diagnóstico clínico, caracterizado por un hipermetabolismo y síntomas psíquicos, neuromusculares, digestivos y cardiovasculares que podrían desencadenar un grave deterioro hemodinámico. Por todo esto, antes de la cirugía y como preparación se debería iniciar de la forma más temprana posible, un tratamiento médico estricto con la intención de lograr, hasta donde sea posible, un estado eutiroideo.

Cuando la intervención quirúrgica tenga que efectuarse de urgencia en un paciente con tirotoxicosis descompensada, es perentorio inhibir la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas con el empleo de metimazol, 15 a 20 mg VO c/8 h, combinado con una solución saturada de yoduro de sodio cada 24 horas en infusión IV lenta, más dexametasona, 2 mg VO o IV c/6 h y propranolol, 40 a 80 mg VO c/6 h, o 1 mg por minuto IV c/4 a 6 h, hasta completar una dosis máxima de 0,15 mg/kg. El soporte en la unidad de cuidados intensivos es fundamental; debe incluir hidratación, nutrición parenteral, vitaminas, antipiréticos, mantas refrigerantes y tratamiento para posibles complicaciones como insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación auricular.

### **Bibliografía**

- Abalovich M. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (suppl): S1-47.
- Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010; 362: 726-730.
- Bartalena L, Lelio B, Kostas B, Anja E, George JK, Marcocci C, Perros P, et al. European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid.
- Brancatella A, Lupi I, Montanelli L, Ricci D, Viola N, Antonangelil DS. Management of thyrotoxicosis induced by PD1 or PD-L1 blockade. *J Endocr Soc.* 2021; 5(9): 1-10.
- Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2594-2598.

- Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease. Clinical applications. *JAMA*. 2004; 291: 239-43.
- De Herdt C, Philipse E, De Block C. Endocrine tumours: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur J Endocrinol*. 2021 Jul 12; 185(2): R65-R74. doi: 10.1530/EJE-21-0162.
- De Mul N, Damstra J, Nieveen van Dijkum EJM, et al. Risk of perioperative thyroid storm in hyperthyroid patients: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2021 Dec; 127(6): 879-889. doi: 10.1016/j.bja.2021.06.043. Epub 2021 Aug 11.
- Erik KA, Pearce GA, Brent RS, Brown HC, Chrysoula D, William AG, et al. 2017 Guideline of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017; 27(3):315-367.
- Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J*. 2018 Feb 14; 39(7): 503-507. doi: 10.1093/eurheartj/ehx050.PMID: 28329380 Free article.
- Hegedüs L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: Evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2009; 38: 355-360.
- Lafontaine N, Learoyd D, Farrel S, Wong R. Suppurative thyroiditis: Systematic review and clinical guidance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Aug; 95(2): 253-264. doi: 10.1111/cen.14440. Epub 2021 Mar 2.PMID: 33559162 Review.
- Lane LC, Cheetam TD, Perros Pand Simon HS. New Therapeutic horizons for graves' hyperthyroidism. *Endocrine Reviews*. 2020; 41(6):873-884.
- Morales DR, Fonkwen L, Nordeng HME. Antithyroid drug use during pregnancy and the risk of birth defects in offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies with methodological considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Oct; 87(10): 3.890-3.900. doi: 10.1111/bcp.14805. Epub 2021 Mar 30.PMID: 33783857 Free article.
- Nazarpour S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Azizi F, et al. Maternal subclinical hyperthyroidism and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Endocrinol Metab*. 2022 Jul 19; 20(3): e120949. doi: 10.5812/ijem-120949. eCollection 2022 Jul. PMID: 36425270 Free PMC article.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26(10):1343-1391.
- Stagnaro-Green A. Maternal thyroid disease and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:21-28.
- Vinocour MV. 2004, abril. Utilidad clínica de las pruebas de función tiroideas. [En línea]. Disponible: <http://www.amppmd.com>. [Abril, 2004].

## CAPÍTULO 43

# HIPOTIROIDISMO

EVELYN N HERNÁNDEZ-MARCHENA, CARLOS CHALBAUD-ZERPA<sup>(†)</sup>

### INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es un síndrome clínico que resulta de la falta de producción de hormonas tiroideas con la consiguiente disminución del metabolismo basal. La enfermedad en lactantes y niños ocasiona un retardo acentuado en el crecimiento y desarrollo psicomotriz, con daños permanentes y graves, particularmente de retraso mental. Sin embargo, el hipotiroidismo que se inicia en la etapa adulta predomina en el sexo femenino y ocasiona una disminución generalizada en las funciones orgánicas, pero reversibles con el tratamiento sustitutivo. El hipotiroidismo puede ser primario, secundario, terciario y por resistencia periférica a la acción de las hormonas tiroideas.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Por lo general, el comienzo del hipotiroidismo en el adulto es insidioso e inespecífico, y muchas veces, los síntomas se confunden con trastornos emocionales; se describen fatiga y debilidad progresiva, sensibilidad al frío que, en los casos avanzados, obliga al paciente a usar varias cobijas durante las noches, aun en climas cálidos; síntomas mentales: somnolencia, lentitud del pensamiento, pérdida de la memoria, dificultad para concentrarse, alucinaciones y psicosis; meno-metrorragias, amenorreas, frigidez, esterilidad y abortos habituales; vértigos, tinnitus, sordera, disfonía y cefalea; disminución de la agudeza visual y parestesias por neuropatía periférica. El examen físico revela una cara abotagada, ausencia de diaforesis, piel seca, áspera con hiperqueratosis, amarillenta e infiltrada con material mucoide que no deja fóvea, caída del cabello y cejas; uñas quebradizas, caída de los dientes; temperatura baja (hipotermia), cardiomegalia, pulso lento; atonía vesical e infección urinaria; artralgias y lumbalgias; estreñimiento pertinaz; impotencia y galactorrea y, finalmente, discreta obesidad que no guarda relación con la ingesta de alimentos. Puede complicarse con derrame pericárdico y taponamiento. El hipotiroidismo primario, en un 10% puede acompañarse de bocio. Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo simulan a los pacientes con enfermedad renal crónica, insuficiencia suprarrenal crónica y el síndrome nefrótico.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del hipotiroidismo se basa en la clínica, elevación de la TSH, disminución de los niveles de  $T_4$  L y  $T_3$  L (esta última de menos utilidad para el diagnóstico); además eleva-

ción del colesterol y triglicéridos (dislipidemia tipo IIa/b o IV) debido a que las hormonas tiroideas aumentan la expresión de los receptores para la captación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Cuando las manifestaciones clínicas son francas (mixedema) es “fácil” hacer el diagnóstico; por lo general, en estos casos, una determinación de  $T_4$  L baja y TSH elevada son suficientes. En el hipotiroidismo subclínico (grados leves de hipotiroidismo) se encuentra TSH elevada con  $T_4$  L normal baja, algunos autores definen el hipotiroidismo subclínico como leve cuando los valores de TSH están entre 4,5 a 9,9  $\mu$ UI/L con valores de  $T_4$  L dentro de los rangos normales e hipotiroidismo primario manifiesto con valores de mayor o igual a 10  $\mu$ UI/L. En casos de hipotiroidismo subclínico, para confirmar el diagnóstico se recomienda la estimulación con hormona liberadora de TSH (TRH) a la dosis única de 200 a 500  $\mu$ g IV, se determinan los valores de la TSH sérica antes de la prueba y a los 0, 20 y 60 minutos; en un hipotiroidismo primario incipiente se observan cifras de TSH hasta 4 veces por encima de la cifra basal, generalmente  $>$  de 20  $\mu$ U/L.

Merece la pena destacar que los rangos establecidos para diagnóstico de hipotiroidismo dependen de los datos demográficos, el grado de suficiencia de yodo en la población, la edad y las condiciones fisiológicas como el embarazo y el deseo de fertilidad en pacientes con infertilidad primaria o que estén bajo tratamiento. De manera general el estudio NHANES alude como rango de referencia del límite superior de la TSH (con un intervalo de confianza del 97,5%) de 3,5  $\mu$ UI/L para individuos con 20 a 29 años de edad; 4,5  $\mu$ UI/L para adultos mayores y 7,9  $\mu$ UI/L en individuos mayores de 80 años; para quienes además, el diagnóstico de hipotiroidismo depende también de la presencia de otros factores como: historia familiar de enfermedad tiroidea, la presencia de bocio o cambios ecográficos sugestivos de autoinmunidad tiroidea, así como títulos positivos de anticuerpos anti-TPO.

El **hipotiroidismo secundario y terciario** presenta iguales manifestaciones clínicas que el primario y pueden agregársele algunos rasgos propios de su etiología. La TSH puede estar baja, normal o inclusive ligeramente elevada y niveles séricos de  $T_4$  L siempre por debajo del rango inferior normal, también se puede diferenciarlos al hacer la prueba de estimulación con TRH; que revela aumento de la secreción de TSH en el terciario (hipotálamo) y sin cambios en el secundario (hipófisis). En el hipotiroidismo por resistencia periférica a las hormonas tiroideas hay manifestaciones clínicas de hipotiroidismo y niveles de TSH y  $T_4$  L aumentadas, debido a que no se produce la retroalimentación negativa hipotalámica e hipofisaria.

Adicionalmente para identificar la causa, la determinación de anticuerpos antitiroideos: anti-peroxidasa (anti-TPO) y anti-tiroglobulina son importantes para definir si es de origen autoinmune. Esta evaluación debe acompañarse de un ultrasonido tiroideo para establecer los cambios estructurales que acompañan al hipotiroidismo, especialmente de origen autoinmune y descartar la asociación con patología nodular. En líneas generales debe descartarse hipotiroidismo en las siguientes condiciones: presencia de bocio, enfermedad autoinmune, talla baja en niños, bajo rendimiento escolar, hiperprolactinemia, dislipidemia, embarazadas, pérdida gestacional recurrente, infertilidad, trastornos menstruales, ancianos en general y en pacientes con “sintomatología vaga inespecífica”.

## HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

Se debe a la deficiencia primaria de la glándula tiroides; representa más del 90% de las causas de hipotiroidismo y se divide, según su aparición, en congénito, infantil o prepuberal y del adulto. La causa más frecuente de hipotiroidismo primario es la tiroiditis autoinmune crónica (tiroiditis de Hashimoto); afecta con más frecuencia a mujeres de edad mediana, después de la menopausia; en esta se producen anticuerpos que bloquean la actividad de la enzima *peroxidasa* del tiroides con la consiguiente disminución de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. La glándula está infiltrada por linfocitos, células plasmáticas y tejido fibroso. En pacientes jóvenes puede evolucionar con bocio, pero en adultos mayores puede haber destrucción total o atrofia de la glándula. Otras causas de hipotiroidismo primario son la tiroiditis subaguda de De Quervain; la tiroidectomía subtotal o total, bocio nodular o multinodular, enfermedad de Graves-Basedow o cáncer de tiroides tratado mediante ablación con yodo radiactivo.

Debido a que el yodo es el sustrato principal para la síntesis de las hormonas tiroideas, su aporte insuficiente en la dieta conduce a la aparición de hipotiroidismo y **bocio endémico**; de igual manera, la ingesta excesiva de yoduros en zonas donde el aporte nutricional es suficiente puede producir hipotiroidismo debido a que su exceso genera bloqueo en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. El bloqueo de cualquiera de las fases de la síntesis hormonal conduce a un aumento secundario de la producción de TSH y, la respuesta es la aparición de bocio. La irradiación externa al cuello puede producir atrofia de la glándula tiroides, y aumenta el riesgo de cáncer de tiroides. Raramente ocurren defectos congénitos en la síntesis de las hormonas tiroideas, infiltración de la glándula por tumores (linfoma y metástasis), destrucción por enfermedades infecciosas (sífilis y tuberculosis) y, fármacos como el litio e interferón que disminuyen la secreción de las hormonas tiroideas. También algunas terapias biológicas empleadas en el tratamiento especialmente para el cáncer como los agentes anti-CTLA4 y PD1, que están asociados a una tasa variable de hipotiroidismo por tiroiditis destructiva.

## HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO O NEONATAL

La incidencia del hipotiroidismo congénito es de aproximadamente 1 por cada 4.000 nacidos vivos. Las causas pueden ser defecto en el descenso de la glándula tiroides durante el desarrollo embrionario, desde su origen en la base de la lengua, hasta su ubicación habitual en la parte anteroinferior del cuello, agenesia, hipoplasia tiroidea y otros tipos de disgenesia tiroidea; además, transferencia placentaria de anticuerpos antitiroideos de la madre con tiroiditis de Hashimoto, administración de yoduros durante el embarazo, fármacos antitiroideos, yodo radiactivo para la tirotoxicosis y errores enzimáticos congénitos. Las manifestaciones clínicas se pueden iniciar desde el nacimiento o durante el primer mes. En el recién nacido se pueden observar trastornos ontogénicos complejos, especialmente del sistema nervioso central y el esqueleto con ausencia de la epífisis proximal de la tibia y distal del fémur (los niños a término, con peso corporal mayor de 2.500 g ya tienen estas epífisis).

El cuadro clásico es el *mixedema infantil*, caracterizado por una tranquilidad que “complace a la madre”, desdén para succionar el pezón, estreñimiento, disnea, cianosis, ictericia, llanto ronco y hernia umbilical. Posteriormente se agrega pereza psicomotriz, hipotonía, piel seca, áspera y

amarillenta, cabello seco y de escaso crecimiento, cara abotagada, macroglosia; posteriormente, dificultad para caminar y hablar. Existe un marcado retardo en la edad mental, crecimiento y del tejido óseo. El enanismo es la regla, existe retardo en el cierre de las fontanelas, los núcleos de osificación aparecen tardíamente de forma irregular y parten de focos múltiples (visibles en la radiografía de la muñeca), todo expresado en una **disgenesia epifisaria u osteocondropatía**. El cuadro clínico descrito es el clásico, pero, desafortunadamente, la gran mayoría de niños nacidos con hipotiroidismo congénito no presenta dichas manifestaciones, que pasan desapercibidas por mucho tiempo. Tomando en cuenta que cada semana sin tratamiento representa 1 punto menos de coeficiente intelectual, se hace mandatorio descartar hipotiroidismo en todos los niños nacidos vivos a través de programas de despistaje ( $T_4$  L y TSH de rutina en los recién nacidos), con el objetivo de hacer un diagnóstico precoz e inicio del tratamiento adecuado y oportuno.

## HIPOTIROIDISMO INFANTIL O PREPUBERAL

Las manifestaciones clínicas aparecen después del nacimiento y antes de la pubertad. Generalmente se deben a tiroiditis de diversas etiologías, extirpación quirúrgica de la glándula, tratamiento con radiaciones en el cuello o con  $I^{131}$  e inhibiciones enzimáticas de origen farmacológico o alimentario. En este grupo también se incluyen casos de hipotiroidismo congénito de aparición tardía. El cuadro clínico se caracteriza por retraso mental y del crecimiento, así como retardo de la edad ósea. En el adolescente puede haber retraso puberal o pubertad precoz y en casos excepcionales, aumento de la silla turca por la hipertrofia hipofisaria, secundaria a la hiperproducción de TSH.

## HIPOTIROIDISMO DE LA EDAD ADULTA

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo simulan a los pacientes con enfermedad renal crónica, insuficiencia suprarrenal crónica y el síndrome nefrótico. Los síntomas están generalmente relacionados con la duración y gravedad del hipotiroidismo, la rapidez con la cual se instala y las características psicológicas del paciente. Por lo general, el comienzo del hipotiroidismo en el adulto es insidioso e inespecífico, y muchas veces se confunden los síntomas con trastornos emocionales (depresión). Se describen fatiga y debilidad progresiva, calambres musculares, mialgias, artralgias y lumbalgias; aumento de peso o discreta obesidad que no guarda relación con la ingesta de alimentos, voz ronca y quejumbrosa, intolerancia al frío, que en casos avanzados obliga al paciente a usar varias cobijas durante las noches, aun en climas cálidos; síntomas mentales (somnia, lentitud del pensamiento, pérdida de la memoria, dificultad para concentrarse, alucinaciones, depresión y psicosis). Menorragias, metrorragias, amenorreas, galactorrea, frigidez, impotencia, esterilidad y abortos habituales. Vértigo, tinnitus, sordera y cefalea, disminución de la agudeza visual, ataxia, parestesias por neuropatía periférica e hiporreflexia osteotendinosa (fase de relajación).

El examen físico revela hipertensión diastólica, temperatura baja (hipotermia), facies abotagada, piel seca, áspera con hiperqueratosis amarillenta por acumulación de carotenos e infiltrada con material mucoide que no deja fovea, caída del cabello y cejas; uñas quebradizas, respiraciones superficiales y lentas, con disminución de la respuesta respiratoria a la hipercapnia o la hipoxia.

Atonía vesical e infección urinaria; estreñimiento, a veces impatación fecal grave (por disminución del peristaltismo intestinal). Puede complicarse con bradicardia, cardiomegalia (por edema intersticial secundario a la acumulación de glucosaminoglicanos o dilatación del ventrículo izquierdo); el gasto cardíaco disminuye y puede llevar a insuficiencia cardíaca crónica, edema pulmonar y derrame pericárdico con taponamiento. El electrocardiograma refleja bajo voltaje de los complejos QRS, ondas P y T. Hay trastornos en la función renal con disminución en la tasa de filtración glomerular e incapacidad para excretar una carga de líquidos, lo cual predispone a intoxicación hídrica. El hipotiroidismo primario en un 10% puede acompañarse de bocio. Ocurre una *anemia secundaria* por reducción de la síntesis de eritropoyetina, disminución de la absorción intestinal de hierro y pérdida sanguínea por metrorragias. Deficiencia de folatos por disminución de la absorción de ácido fólico en el intestino y anemia perniciosa (megaloblástica) por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>; esta última puede acompañar a la tiroiditis autoinmune (con formación de anticuerpos contra las células parietales del estómago), diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia suprarrenal autoinmune y formar así parte del síndrome poliglandular autoinmune. El laboratorio revela dislipidemia, hiponatremia por disminución de la absorción del sodio en el túbulo renal e hiperprolactinemia debida al aumento de la secreción de TRH, la cual, además de estimular la secreción de TSH, estimula también la prolactina.

## SÍNDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO

La evaluación de la función tiroidea en los pacientes críticamente enfermos puede ser confusa y hasta no conviene hacerla; medicamentos como los corticoesteroides y dopamina pueden interferir con los resultados de las pruebas de hormonas tiroideas. Cuando un paciente está críticamente enfermo disminuye la actividad de la 5 *desyodasa* (D1-D2) periférica lo que hace desviar la T<sub>4</sub> total al metabolito alterno rT<sub>3</sub> por la 5 *desyodasa* (D3), con aumento de la rT3 inactiva, hecho que conduce a una disminución de la T<sub>3</sub> L, T<sub>4</sub> L normal y TSH normal o baja (semeja un hipotiroidismo secundario). Si la TSH es menor a 10  $\mu$ UI/L, el tratamiento debe ser diferido hasta que se haya resuelto la condición médica del paciente; si es mayor debe considerarse el tratamiento.

## HIPOTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO

El hipotiroidismo clínico no tratado durante el embarazo puede incrementar la prevalencia de anemia, hipertensión arterial, disfunción ventricular, preeclampsia, aborto espontáneo, hemorragia posparto, mortinatos, bajo peso al nacer y, posiblemente, alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central. Aun el hipotiroidismo leve no tratado durante el embarazo tiene efectos adversos sobre la función cognitiva del recién nacido, que puede prevenirse con tratamiento adecuado, por lo tanto, el hipotiroidismo leve durante el embarazo debe ser tratado con hormona tiroidea y ajustar la dosis cada 6 semanas para mantener los niveles de T<sub>4</sub> L normal alto.

## HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Es un trastorno común, con una prevalencia del 1% a 10% en la población adulta; predomina en las mujeres y en ancianos; la causa más frecuente es la tiroiditis de Hashimoto. Usualmente



es asintomático o solo se presenta bocio, astenia moderada e incapacidad para perder peso; se descubre en estudios de pruebas hormonales fortuitas.

Cursa con incremento leve en los niveles de TSH,  $T_3$  normal y  $T_4$  L normal baja, valores que representan una falla temprana de la glándula tiroides. Tiene una tasa de progresión a hipotiroidismo franco de 3% a 20% y es mayor en los pacientes que presentan bocio y anticuerpos antitiroideos. Aunque es asintomático, los riesgos potenciales de esta condición son cardiovasculares, hiperlipidemia y trastornos neuropsiquiátricos. El tratamiento con levotiroxina disminuye estos riesgos.

## HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO

Es consecuencia de una deficiencia en la secreción de TSH que puede ser aislada o formar parte de un panhipopituitarismo. El clásico compromiso de la hipófisis es la necrosis hipofisaria posparto (síndrome de Sheehan); aunque, la hipófisis puede ser asiento de tumores, inflamaciones, procesos degenerativos, traumatismos, secuelas posencefalíticas, hipofisectomía o radioterapia. Cuando existe un panhipopituitarismo, el hipotiroidismo se acompaña lógicamente de manifestaciones de la esfera gonadal y la corteza suprarrenal. Es importante resaltar que en este caso se debe tratar primero la insuficiencia suprarrenal antes de iniciar el tratamiento con hormona tiroidea, para evitar una crisis adrenal aguda por déficit de cortisol ante el aumento brusco de las demandas energéticas.

## HIPOTIROIDISMO TERCIARIO

Es una causa bastante rara de hipotiroidismo; se produce como consecuencia de lesiones o enfermedades del hipotálamo, lo cual conduce a un déficit en la producción y liberación de hormona liberadora de tirotropina (TRH). En estos casos, la  $T_4$  L está disminuida y los niveles de TSH pueden ser bajos o indetectables y se elevan al estimular la hipófisis con TRH.

## HIPOTIROIDISMO PERIFÉRICO

Es el resultado de la resistencia periférica a la acción de las hormonas tiroideas. Se debe a que los receptores de las hormonas tiroideas de las células en los tejidos periféricos no responden a la estimulación de las hormonas debido a polimorfismos genéticos. Las determinaciones de  $T_4$  L y la  $T_3$  están elevadas y la TSH no se encuentra suprimida, debido a que no se produce la retroalimentación negativa hipotalámica e hipofisaria. Son pacientes hipometabólicos o hipotiroideos que toleran dosis elevadas de levotiroxina.

## COMA HIPOTIROIDEO

El coma hipotiroideo ocurre en pacientes afectados de hipotiroidismo grave y no tratado; es la última etapa de la encefalopatía mixedematosa. Puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada y se desencadena en condiciones de estrés como sepsis, ECV, cirugía, traumatismos, descompensaciones cardiorrespiratorias o por el uso de alcohol, medicamentos sedantes, tranquilizantes o narcóticos. El cuadro clínico se caracteriza por hipotermia, hipotensión arterial que conduce a la oliguria y anuria; bradicardia, palidez cutaneomucosa, estupor, delirio, con-

vulsiones y coma. Existen complicaciones como la acidosis respiratoria por hipoventilación, hiponatremia, hipoglucemia, insuficiencia suprarrenal grave y hemorragia gastrointestinal. Se deben solicitar los siguientes exámenes: gases arteriales, electrolitos séricos (hiponatremia), glucosa, hemograma básico,  $T_4$  L,  $T_3$  L, TSH, cortisol y ECG.

## TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo manifiesto deben recibir tratamiento permanente, con levotiroxina. Antes de someter a un enfermo hipotiroideo a tratamiento con levotiroxina ( $T_4$  L) es importante repetir las pruebas y descartar estados transitorios que no ameritan terapia permanente, como la tiroiditis subaguda en fase de hipofunción. La levotiroxina debe ser administrada en ayunas, con un vaso de agua, debido a que su absorción puede ser disminuida por los alimentos, trastornos de malabsorción y ciertos fármacos como colestiramina, sulfato ferroso, sucralfato, calcio y algunos antiácidos que contienen hidróxido de aluminio. Debido a que el efecto de la levotiroxina es lento, pueden transcurrir varios meses para que el enfermo sienta la desaparición completa de la sintomatología. En el mixedema hipofisario debe diagnosticarse y tratarse previamente la hipocrinia suprarrenal. El cálculo de la dosis inicial para un adulto sin comorbilidades es de 1,6 a 1,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  VO, aunque la cantidad apropiada puede variar entre los pacientes y las metas establecidas para la TSH. La levotiroxina en personas jóvenes sin comorbilidades asociadas puede ser la calculada, pero si se trata de personas con cardiopatía isquémica reciente o ancianos, la dosis debe administrarse en forma progresiva, iniciando con 12,5  $\mu\text{g}/\text{día}$  e ir incrementando semanalmente o cada 2 semanas según la gravedad de la comorbilidad, hasta llegar a la dosis calculada. El ajuste total debe hacerse a las 6 semanas de tratamiento con la dosis indicada o ajustada.

En el hipotiroidismo primario, el nivel de TSH es el más importante para el ajuste de la dosis, ya que este es el indicador más sensible de la función tiroidea y hay que tratar de mantenerlo en el rango normal. Los siguientes ajustes pueden hacerse cada 6 meses o anual según la evolución del paciente. En los enfermos con hipotiroidismo secundario o terciario, el ajuste de dosis debe hacerse con base en los niveles de  $T_4$  L, ya que la TSH siempre estará en niveles normales o bajos y por eso no debe solicitarse ordinariamente para ajuste del tratamiento.

## TRATAMIENTO DEL COMA MIXEDEMATOSO

El coma mixedematoso es una urgencia médica con alta tasa de mortalidad. Generalmente es causado por un hipotiroidismo no tratado y suele precipitarse por enfermedades agudas, cirugías o traumatismos. Los pacientes presentan las manifestaciones de hipotiroidismo, además de deterioro de las funciones mentales y estupor. Con frecuencia se presenta hiponatremia e hipoglucemia. Es importante combatir los factores que lo han desencadenado. A continuación, las medidas terapéuticas:

1. Cuidados respiratorios: intubación o traqueotomía, de ser necesarios.
2. Hidratación con soluciones glucosadas al 5% o salina al 0,9%.
3. Calentamiento del paciente con mantas y cobijas por la frecuente hipotermia; no se debe utilizar calor externo porque aumenta las necesidades periféricas de oxígeno y promueve el colapso cardiovascular.

4. Hidrocortisona: 100 mg IV c/6 h; iniciarla por lo menos media hora antes de empezar la administración de la levotiroxina, debido a que puede existir una insuficiencia suprarrenal previa y se corre el riesgo de desencadenar una crisis suprarrenal.
5. Corregir la deficiencia de hormonas tiroideas. Recordar que la absorción de levotiroxina se encuentra disminuida, por lo que debe administrarse de 50 a 100 µg/día VO, triturada, por sonda nasogástrica. Se debe vigilar la función cardíaca.

## Bibliografía

- Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019 Jul 9; 322(2): 153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052.
- Biondi B, Cooper D. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine*. 2019; 66(1): 1826.
- Biondi B, Cappola AR. Subclinical hypothyroidism in older individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Feb; 10(2): 129-141. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00285-0. Epub 2021 Dec 22.
- Bridwell RE, Willis GC, Gottlieb M, et al. Decompensated hypothyroidism: A review for the emergency clinician. *Am J Emerg Med*. 2021 Jan; 39: 207-212. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.062. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33039222 Review.
- Dickey RA, Wartofsky L, Feld S. Optimal thyrotropin level: normal ranges and reference intervals are not dose dependent. Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neurodevelopmental development of child. *N Engl J Med*. 2005; 15: 9-15.
- Guerra G, Bressan S, Sartori M, Costantini A, et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Biomed*. 2019 Sep 30; 90(10-S): 83-86. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8765. PMID: 31577260 Free PMC article. Review.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid*. 2014; 24(12): 1676-1726.
- Kotwal A, Cortes T, Genere N, Hamidi O et al. Treatment of thyroid dysfunction and serum lipids: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1; 105(12): dgaa672. doi: 10.1210/clinem/dgaa672.
- Lee SY, Pearce EN. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 8; 106(3): 883-892. doi: 10.1210/clinem/dgaa945. PMID: 33349844 Free PMC article. Review.
- Tutal E, Ozaras R, Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis*. 2022 May-Jun; 47: 102314. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102314.
- Zeitlin AA; Simmonds MJ, Gough SCL. Genetic developments in autoimmune thyroid disease: an evolutionary Process. *Clin Endocrinol*. 2008; 68: 671-682.
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*. 2009; 30: 376-382.

## CAPÍTULO 44

# BOCIO SIMPLE

MARÍA ISABEL AGOSTINI-LANDAETA, GENOVEVA PEDRIQUE,  
CARLOS CHALBAUD-ZERPA<sup>(\*)</sup>

### INTRODUCCIÓN

El bocio simple o eufuncionante es un proceso de hiperplasia e hipertrofia de la glándula tiroides, sin alteraciones séricas de la TSH ni las hormonas tiroideas (yodotironinas) y sin evidencias de cáncer. Se atribuye a múltiples factores aún no bien comprobados: ambientales, alimentarios (carencia de yodo), enzimáticos, autoinmunes y genéticos, que llevan a una inadecuada biosíntesis de hormonas tiroideas. Inicialmente, el descenso de ellas conduce presuntamente a una producción excesiva de hormona estimulante de la tiroides (TSH), pero una vez establecido el bocio, los valores séricos de la TSH y las yodotironinas se hacen normales. Sería así: “el bocio simple es el precio que se paga por mantener un estado eutiroideo”. También ha sido señalada la presencia de inmunoglobulinas que actúan como anticuerpos estimulantes del crecimiento tiroideo.

El bocio simple puede ser endémico o esporádico. Según la OMS se considera *bocio endémico* cuando la prevalencia en una zona geográfica determinada sobrepasa el 10% de la población general o afecta a más del 20% de niños y adolescentes. Prevalece en ciertas regiones del mundo deprimidas social y económicamente, y tiende a disminuir cuando estas condiciones mejoran, aunque no se añada yodo a la sal de consumo. El *bocio esporádico* se observa en forma aislada, y en la mayoría de los niños y adultos jóvenes, es debido a la tiroiditis de Hashimoto.

En líneas generales se han determinado algunas sustancias bociógenas, como los tiocianatos y la goitrina, contenidos en algunos vegetales (coles, repollo y los nabos), así como glucósidos cianogénicos de la yuca amarga, con la cual se hace el “casabe”. En las aguas potables de ciertas regiones endémicas se han encontrado concentraciones notables de fluoruro de sodio, cloruro de calcio, cobalto, arsénico, hierro, cobre, hidrocarburos, mercurio y toxinas bacterianas por contaminación fecal. Por otra parte, existen medicamentos que bloquean la biosíntesis hormonal tiroidea y ocasionan bocio yatrogénico (tiouracilo, metimazol, carbimazol, perclorato, isoniazida, ácido paraaminobenzoico, difenilhidantoína, sulfamidas, sales de litio y las sulfonilureas, como la tolbutamida). El déficit nutricional de yodo, o su defectuosa utilización para formar hormonas tiroideas, han sido señaladas como causas más frecuentes del bocio endémico en el mundo. Paradójicamente ha sido descrito bocio endémico en ciertas zonas con elevada ingesta de yodo o donde esta es suficiente.

Según su tamaño, el bocio simple se puede dividir en grados: *grado 0*: no palpable, no hay bocio; *grado Ia*: bocio palpable, pero no visible con el cuello en extensión; *grado Ib*: bocio palpable y visible con el cuello extendido; *grado II*: bocio palpable y fácilmente visible con el cuello en posición normal; *grado III*: bocio voluminoso reconocible a distancia. Usualmente, el bocio se desplaza con la deglución y no se adhiere a la piel o a las estructuras vecinas. No hay pruebas concluyentes de que el bocio simple ocasione mayor incidencia de hipertiroidismo, hipotiroidismo o cáncer. Las manifestaciones clínicas se basan en la apariencia antiestética del crecimiento glandular, y eventualmente síntomas de compresión a órganos del mediastino, como disfagia, disfonía y tos. El bocio simple, endémico o esporádico, puede ser parenquimatoso difuso, coloide y multinodular:

**Bocio parenquimatoso difuso.** Se encuentra solo hasta la adolescencia; es de superficie lisa, de consistencia firme y tiene el mismo contorno de la glándula normal.

**Bocio coloide.** Se presenta de preferencia en las mujeres adolescentes y adultas jóvenes. Es de crecimiento difuso, asimétrico y de consistencia blanda o esponjosa. Puede desaparecer espontáneamente en un periodo de 1 a 3 años o evolucionar progresivamente en el adulto mayor hacia el bocio multinodular gigante.

**Bocio multinodular.** Constituye el más frecuente de todos los trastornos tiroideos. Además de la hiperplasia de la glándula, existen nódulos y quistes. El estudio de Framingham (USA), encontró bocio multinodular en 6,4% de las mujeres y 1,6% en hombres; las cifras fueron superiores cuando a la palpación se añadieron técnicas sofisticadas como el ultrasonido, sobre todo, en personas mayores de 50 años; en todo caso, carecen de significación clínica. La asociación de cáncer es rara en esta patología.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del bocio simple se hace por exclusión; los exámenes, prácticamente, permiten descartar otras enfermedades tiroideas más relevantes:

1. La captación heterogénea del yodo radiactivo, por lo general se encuentra ligeramente elevada a las 24 horas.
2. Los niveles séricos de TSH y hormonas tiroideas son normales.
3. Los anticuerpos antitiroideos y antimitocondriales están aumentados en el 10% de la población. En caso de estar positivos, analizar la posibilidad de una enfermedad autoinmune
4. La gammagrafía con yodo<sup>131</sup> (I<sup>131</sup>); es útil para diferenciar nódulos tóxicos, normocaptantes o hipocaptantes (calientes, tibios y fríos).
5. El ultrasonido es el método de elección por sus ventajas; permite evaluar las características de los nódulos y logra diferenciar nódulos sólidos, quísticos y mixtos; además consigue estimar el volumen total del bocio.

Existen otros métodos con menos sensibilidad y especificidad como la TC, RM y la CT-PET.

## TRATAMIENTO

En el tratamiento del *bocio endémico yodocarencial* comprobado se debe insistir en la yodoterapia como medida preventiva y curativa. La dosis diaria para una persona debe ser individualizada,

aunque en el ámbito mundial se han llevado a cabo esfuerzos por suplir con yodo a la población en forma de yoduro o yodato de sodio o potasio, incluido en la sal de cocina o los alimentos. La OMS sugiere que las mujeres embarazadas, en edad reproductiva o durante el periodo de lactancia materna, los requerimientos diarios de yodo sean al menos 250  $\mu\text{g}$ / VO día, y para niños menores de 2 años, 90  $\mu\text{g}$ /día; para alcanzar estos requerimientos se sugiere, además, consumo de sal iodada y alimentos fortificados con yodo. Además, se deben evitar sustancias o medicamentos con propiedades bociógenas. En los casos de *bocio esporádico*, si es pequeño y apenas visible o palpable, no amerita tratamiento, sino observación periódica. Es importante destacar que aquellos bocios que presenten nódulos deben ser seguidos con ultrasonido y en caso de que algún nódulo sea de un diámetro mayor a 1 cm debe ser punzado con aguja fina para descartar malignidad. En caso de tiromegalia de mayor tamaño existen varias posibilidades, a saber:

**Yodo.** Se puede emplear con éxito solo en la fase inicial de la hiperplasia difusa y cuando el diagnóstico de deficiencia de yodo sea claro. Los efectos adversos observados son el yodismo, el Basedow-yódico (hipertiroidismo inducido por yodo), la tiroiditis yódica, el aumento contradictorio del bocio, con o sin hipotiroidismo y, cuando se emplean dosis muy altas. Estas no deben sobrepasar los 300  $\mu\text{g}$  VO diarios por 6 a 12 semanas. Actualmente, esta opción terapéutica ha caído en desuso.

**Levotiroxina.** Con este medicamento se busca suprimir la secreción de TSH para disminuir el tamaño de la glándula. Se le llama terapia supresiva, ya que se induce un estado de hipertiroidismo subclínico que debe ser vigilado de cerca por el médico y aunque no hay un consenso del tiempo de terapia suele mantenerse por un lapso menor de 1 año; se consigue una reducción del 15% del volumen total aproximadamente. Efectos secundarios que pudieran verse con esta terapia son pérdida de la densidad mineral ósea, hipertrofia ventricular y la controversial aparición de una segunda neoplasia primaria. Estos hechos hacen que cada vez se use por menor tiempo, además de que usualmente, el bocio vuelve al tamaño previo al discontinuar la terapia. La dosis se calcula entre 2,0 a 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  día VO; aunque posteriormente se ajuste siguiendo los controles del perfil tiroideo, esencialmente niveles séricos de TSH y  $\text{T}_4\text{L}$ .

**Tiroidectomía parcial.** Se indica para bocios multinodulares muy voluminosos con síntomas compresivos, y debe incluir la extirpación de una parte de los dos lóbulos. Cuando existen nódulos hipocaptantes en la gammagrafía, para descartar una neoplasia maligna es recomendable practicar una punción con aguja fina para citología, o bien una biopsia extemporánea sistemática de ambos lóbulos. El postoperatorio debe ser seguido con el uso de la levotiroxina para evitar la recidiva del bocio, aunque los resultados no son muy alentadores, porque la tasa de recidiva alta; sin embargo, es una opción a considerar sobre todo en niños.

**Yodo radiactivo 131 ( $\text{I}^{131}$ ).** Se emplea cuando está indicada la intervención quirúrgica y el paciente la rehúsa; la avidéz es buena para la captación del  $\text{I}^{131}$ . También se usa en pacientes ancianos con bocios voluminosos y síntomas compresivos mediastínicos, con afecciones cardiovasculares que contraindican la intervención quirúrgica. La dosis está en relación directa con el tamaño del bocio e inversa a la captación de  $\text{I}^{131}$  a las 24 horas; para mejorar la captación de  $\text{I}^{131}$  se puede utilizar la TSH recombinante humana (TSHrh), que permite una distribución

difusa en el órgano. En estos casos el riesgo de hipotiroidismo permanente varía entre el 11-58% en 1 a 8 años posterior al tratamiento.

**Terapia con ablación por láser.** Es una opción en el bocio multinodular, donde ha demostrado una reducción del volumen en 48% al 96% a los doce meses. Estos resultados son más significativos en los nódulos mixtos; la mayoría (82%) solo recibió una sola sesión, mientras que el 13% se le ofreció una segunda sesión; la cantidad de energía es dependiente del volumen inicial del bocio. Las complicaciones son raras: mayores como cambios en el tono de la voz y menores (hematomas y quemaduras).

## Bibliografía

- Andersson M, et al. WHO Group. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2 years old: Conclusions and recommendations of the technical consultation. *Public Health Nutrition*. 2007; 10(12-A): 1606-1611.
- Baglaj M, et al. Thyroidectomy in children: Changing trends and surgical strategies. *Avd Clin Exp Med*. 2013; 22(3): 387-393.
- Bulmus N, et al. Thyroid diseases in pregnancy: The importance of anamnesis. *Med Sci*. 2013; 19(5): 1187-1192.
- Gharib H, et al. AACE/AME/ETA Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2010; 16(1): 1-43.
- Giusti M, Caorsi V. Long-term outcome after radioiodine therapy with adjuvant rhTSH treatment: comparison between patients with non-toxic and pre-toxic large multinodular goitre. *Endocrine*. 2014; 2: 221-9.
- Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull*. 1990; Jun 37(3): 249-63.
- Muller A, et al. Thyroid function disorders. Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *The Journal of Medicine*. 2008; 66(3): 134-142.
- Zafón C. Tratamiento supresor de la TSH en el cáncer diferenciado de tiroides. Un dogma en revisión. *Endocrinol Nutr*. 2012; 59(2): 125-130.



## CAPÍTULO 45

# TIROIDITIS

MARÍA ISABEL AGOSTINI-LANDAETA, GENOVEVA PEDRIQUE,  
CARLOS CHALBAUD-ZERPA<sup>(\*)</sup>

### INTRODUCCIÓN

Se conoce con el nombre de tiroiditis a la inflamación de la glándula tiroides previamente normal, y el de *estrumitis* a la que ocurre sobre un bocio establecido. En líneas generales, las tiroiditis pueden ser agudas, subagudas y crónicas. Las *tiroiditis agudas* comprenden las supuradas o infecciosas y las no supuradas como consecuencia de traumatismos en el cuello o posterior a tratamiento con yodo radiactivo; las tiroiditis subagudas, como la granulomatosa de De Quervain, la linfocítica indolora o “silenciosa”, y la posparto; y las *crónicas*.

La tiroiditis crónica consiste en procesos inflamatorios y degenerativos de evolución crónica, generalmente de etiología autoinmune; se confunden frecuentemente con el cáncer por cursar con una glándula ligeramente dolorosa y de consistencia firme (un 10% de los casos se observa atrofia de la glándula en vez de bocio); estas pueden ser inespecíficas, como la tiroiditis de Hashimoto, de Riedel y las específicas, muy raras hoy día, como la tuberculosis (la consistencia de la glándula tiroides puede explicarse por la acción bactericida del material coloide y la presencia de yodo), sífilis (fibrosis sifilítica tiroidea intersticial difusa o nodular), actinomicosis, amiloidosis y la equinocosis. Es importante recordar que los pacientes con síndrome de Down y de Turner tienen mayor prevalencia de esta afección.

### TIROIDITIS Y/O ESTRUMITIS AGUDA

Es una entidad clínica muy rara; ataca de preferencia al sexo femenino y en la edad media de la vida, aunque también suele verse en la edad infantil. Puede ser consecuencia de infecciones sistémicas o por contigüidad (infecciones dentarias, amigdalofaríngeas o por heridas penetrantes del cuello), infecciones primitivas de la glándula, fistula del seno piriforme y radiaciones ionizantes. Los gérmenes involucrados son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* y *Enterobacter*. También pueden ocurrir por virus como el de la influenza, varicela, parotiditis epidémica y la rubéola. En pacientes con sida se han descrito como agentes causales *Pneumocystis jirovecii* y *Salmonella enteritidis*. La tiroiditis aguda tiene un comienzo brusco (escalofríos, fiebre, tos seca “traqueal”, dolor en la región anterior del cuello, irradiado a hombros y brazos, signos de flogosis sobre el área de la glándula, disfagia, disfonía y linfadenopatías cervicales).

El laboratorio evidencia leucocitosis con VSG elevada (por lo general > de 50 mm/h), pero con función tiroidea y niveles de hormonas normales. Evoluciona generalmente a *restitutio ad integrum*, pero puede generar un proceso supurativo glandular o fibrosis residual. La gammagrafía tiroidea suele ser normal. La punción por aspiración con aguja fina es necesaria para drenar el absceso y tomar muestra para cultivo y antibiograma. El tratamiento consiste en el drenaje de los abscesos y antibioticoterapia. Se pueden iniciar antibióticos que cubran los gérmenes más frecuentes hasta obtener los resultados del cultivo: oxacilina, cefalosporinas de tercera generación o cefazolina.

La tiroiditis aguda posterior a microtraumatismos a repetición, manipulación tiroidea o por biopsias con aguja fina puede producir una tirotoxicosis transitoria (muy poco frecuente) que evoluciona con restitución de la glándula. El tratamiento es sintomático. En 1% de los casos se puede presentar tiroiditis posterior a terapia con yodo radiactivo, suele ser de evolución benigna y desaparece en el lapso de 2 semanas. El tratamiento es sintomático.

## **TIROIDITIS SUBAGUDA DE DE QUERVAIN**

Es una tiroiditis de probable etiología viral: virus emparentado con el de la parotiditis epidémica, influenza, coxsackie, adenovirus y actualmente por SARS-CoV-2. El término *subaguda* se refiere a la evolución y no con el inicio de la enfermedad, pues su desarrollo es lento y tarda semanas o meses en desaparecer. Su evolución suele ser trifásica, pasa por un período de hipertiroidismo de 3 a 6 semanas (los linfocitos T citotóxicos dañan las células de los folículos tiroideos y se liberan grandes cantidades de hormonas tiroideas hacia el torrente sanguíneo); luego, hipotiroidismo que puede prolongarse hasta por seis meses y finalmente retorna a la normalidad en 6 a 12 meses; sin embargo, en un 10% a 15% de los pacientes, el estado de hipotiroidismo se vuelve permanente con o sin bocio residual. La enfermedad tiene un comienzo agudo (malestar general, dolor en región anterior del cuello, fiebre, escalofríos, disfagia, disfonía y signos de flogosis difusa de la glándula); sin embargo, a veces suele presentarse solo como un bocio o nódulo de aparición reciente, inusitado y no doloroso.

Los exámenes revelan aumento de la VSG (mayor a 50 mm/h) con elevación leve del recuento leucocitario, también se puede solicitar proteína C reactiva (PCR) que se encuentra elevada, pero es un marcador menos típico; se puede evidenciar incremento de la T<sub>4</sub> L sérica sobre todo en las fases iniciales. A pesar del hipertiroidismo, la gammagrafía evidencia una notable disminución de la captación de yodo radiactivo. En el ultrasonido se observan áreas hipoecóicas y heterogéneas con márgenes borrosos y pobremente vascularizados con el eco-Doppler.

El tratamiento consiste en tranquilizantes menores y AINE como el ácido acetilsalicílico, 500 mg VO cada 6 horas; en caso de no responder en una semana se indica la prednisona a la dosis de 40 a 60 mg/día VO, por dos semanas con reducciones graduales en 4-6 semanas; no olvidar las complicaciones del uso crónico de los mismos y la probabilidad de recaída. La enfermedad es autolimitada y se resuelve en el tiempo estimado. Los síntomas de hipertiroidismo pasajero mejoran con dosis moderadas de propanolol 10-20 mg VO tres veces al día. En los pacientes con fases de hipotiroidismo transitorio que se prolonguen por más de 15 días debe hacerse un tratamiento sustitutivo temporal de 3 meses de duración con levotiroxina mientras

la glándula recupera sus funciones. En casos excepcionales de un crecimiento incontrolado de la glándula y síntomas de compresión local se indica cirugía; la recurrencia de este cuadro se describe entre 2% y 10% de los casos.

### **TIROIDITIS SUBAGUDA LINFOCÍTICA INDOLORA “SILENCIOSA”**

Es una tiroiditis autolimitada de etiología autoinmune y representa una variedad de la tiroiditis de Hashimoto, aunque la histopatología no revela fibrosis. La destrucción de los folículos tiroideos permite el paso de hormonas a la sangre con una *primera etapa* de hipertiroidismo transitorio que puede durar unas semanas, entre 5% y 20% de los casos. Las manifestaciones clínicas consisten en un aumento leve del tamaño de la glándula (50% de los pacientes), sin signos de flogosis, por lo que suele ser indolora (de ahí el nombre de silenciosa) e hipertiroidismo que remeda a la enfermedad de Graves-Basedow (taquicardia, nerviosismo y pérdida de peso). La captación de yodo radiactivo permite diferenciar estas dos entidades (esta alta en la enfermedad de Graves-Basedow y muy baja en la tiroiditis silenciosa). En la *segunda etapa* hay caída de los niveles de  $T_4$  y  $T_3$  libres con hipotiroidismo leve transitorio que dura de uno a cuatro meses, y finalmente la *tercera etapa*, o recuperación de la función tiroidea con la presencia de anticuerpos antitiroideos, fundamentalmente microsomales, hasta en un 87% de los casos. A diferencia de las otras entidades, en esta no se evidencia leucocitosis ni aumento de la VSG. Esta entidad clínica no amerita tratamiento, pero se deben usar bloqueadores  $\beta$  para aliviar las manifestaciones de hipertiroidismo. Aunque la enfermedad es autolimitada, estos pacientes se deben evaluar periódicamente para detectar la aparición de un hipotiroidismo transitorio o permanente en el futuro.

### **TIROIDITIS POSPARTUM**

Cuando la tiroiditis “silenciosa” aparece en el puerperio inmediato se le denomina “tiroiditis posparto”, con posibles recurrencias en los partos subsiguientes, se describe en 5% a 7% de las mujeres en el posparto. Aproximadamente la mitad de estas pacientes tienen historia familiar de tiroiditis autoinmune con evidencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos. Otro factor de riesgo es la presencia de diabetes mellitus tipo 1, ya que parecen compartir genes de autoinmunidad. La mayoría de las pacientes presenta un bocio pequeño e indoloro entre los 2 y 6 meses del posparto. También en esta entidad se observa una fase de hipertiroidismo que suele presentarse a los 3 meses del posparto con una etapa siguiente de hipotiroidismo que suele ocurrir al sexto mes. El 80% de las pacientes restablece la función tiroidea completa al año de haber ocurrido el parto; aunque se ha observado que 30% a 50% de las pacientes desarrolla hipotiroidismo permanente en los siguientes 9 años. Se puede confundir con la psicosis puerperal y con la enfermedad de Graves-Basedow. La captación baja de yodo radiactivo permite diagnosticar la enfermedad (se debe suspender la lactancia por un mes mientras se hace la prueba).

Los síntomas de hipertiroidismo deben ser controlados con bloqueadores  $\beta$  (labetalol y propranolol son los de elección), con precaución en la lactancia, ya que estos medicamentos se excretan a través de la leche materna. La terapia con tionamidas no tiene lugar en esta entidad, ya que la fase de hipertiroidismo se debe a liberación descontrolada de hormonas tiroideas ya formada. En el caso de la fase de hipotiroidismo, la terapia de sustitución con levotiroxina es de elección.

## TIROIDITIS DE HASHIMOTO

Es una tiroiditis de origen autoinmune frecuente, es causa habitual de hipotiroidismo, afecta al 2%-15% de la población, caracterizada por fibrosis e infiltración de linfocitos, que generalmente conduce al hipotiroidismo. Afecta preferentemente al sexo femenino y después de los 40 años. Es responsable del 40% de los bocios no endémicos en los niños. Se asocia a veces a otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, hepatitis crónica activa, lupus eritematoso sistémico, falla prematura del ovario, atrofia corticosuprarrenal primaria, anemia perniciosa y diabetes mellitus tipo I. El crecimiento rápido de un nódulo en el contexto de un paciente con esta tiroiditis debe ser estudiado mediante punción con aguja fina, ya que el linfoma de la glándula tiroidea prevalece 60 a 80 veces más en esta entidad y en menor porcentaje el carcinoma papilar (los estudios no han sido concluyentes en esta relación).

Algunos pacientes con diagnóstico previo de enfermedad de Hashimoto, bocio e hipotiroidismo pueden sufrir circunstancialmente hipertiroidismo, debido a que los clones de linfocitos producen anticuerpos estimuladores de los receptores anti-TSH, creando un estado hiperfuncionante llamado hashitoxicosis, que amerita tratamiento a base de metimazol y propranolol.

Este hipertiroidismo tipo Graves, asociado a una tiroiditis autoinmune, puede desarrollarse ocasionalmente en enfermos con hipotiroidismo, lo que confirma las observaciones de que no siempre esta dolencia lleva indefectiblemente a la atrofia de la glándula. Por otra parte, algunos pacientes con enfermedad inicial de Graves, que regresa al estado eutiroideo después de un tratamiento medicamentoso o tiroidectomía parcial y cuya causa era una enfermedad glandular autoinmune crónica tiroidea, pueden desarrollar un hipotiroidismo permanente en el 10% al 20% de los casos, aun después de 10 a 25 años.

En la tiroiditis de Hashimoto, los exámenes revelan anticuerpos antitiroglobulina, antimicrosomales, y los más específicos antiperoxidasa tiroidea. Las hormonas tiroideas pueden estar elevadas en las fases iniciales de la enfermedad (hashitoxicosis), pero disminuyen posteriormente. La TSH, por el contrario, esta disminuida al comienzo, pero aumenta en etapas avanzadas. La captación de yodo radiactivo puede estar baja, normal o alta. El tratamiento consiste en levotiroxina 50 a 150  $\mu\text{g}$  VO diarios permanentemente, para prevenir y corregir el hipotiroidismo, aunque no se logra reducir totalmente el tamaño de la glándula. En los pacientes adolescentes, el tratamiento debe suspenderse por lapsos de 6 semanas para determinar si ha ocurrido una remisión, avalada con los exámenes de control. En pacientes ancianos con problemas isquémicos cardíacos debe comenzarse el tratamiento con dosis muy bajas de levotiroxina 12,5 a 25  $\mu\text{g}$  VO/día con aumentos cada 4 a 6 semanas hasta lograr valores normales de la TSH. En las mujeres embarazadas, la dosis debe ser un 25% a 30% por encima del estándar. No debe omitirse el tratamiento en las personas con hipotiroidismo subclínico y TSH elevada. Se estima que la dosis terapéutica de levotiroxina puede disminuir el tamaño del bocio en aproximadamente un 30% de los casos a los seis meses de tratamiento. En los bocios grandes (difusos o nodulares con tamaño superior de 80 mL) o que ocasionen compresión, está indicada la cirugía, y en los muy pequeños, sin alteración de la TSH se impone la observación periódica o el tratamiento con dosis bajas de levotiroxina.

## TIROIDITIS LEÑOSA (DE RIEDEL)

Es una entidad de origen autoinmune extremadamente rara que afecta de preferencia al sexo femenino entre los 30 y 60 años; para algunos autores es una variedad de la tiroiditis de Hashimoto, aunque actualmente se desconoce su etiología. Usualmente no se compromete el estado general del paciente, a no ser que exista hipotiroidismo; puede comprimir órganos vecinos, lo que ocasiona disfgia, disfonía y disnea. La glándula aumenta de volumen frecuentemente en forma unilateral, indolora, leñosa (tan dura que a veces se hace difícil cortar con el bisturí). No es fácil diferenciarla semiológicamente del cáncer de la glándula. Los exámenes de laboratorio con radionúclidos revelan una baja captación de yodo radiactivo. Por la naturaleza fibrosa del tejido glandular, la punción con aguja fina no se recomienda. El tratamiento es quirúrgico y consiste en el desbridamiento de la glándula y estructuras paratiroideas; se debe hacer el estudio anatomopatológico para confirmar el diagnóstico. La levotiroxina se emplea para corregir el hipotiroidismo a la misma dosis empleada en la tiroiditis de Hashimoto.

### Bibliografía

- Abalovich M, Amino M, Barbour LA. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 92. 2007; (Suppl): S1-47.
- Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician.* 2006; (72)10: 1769-1776.
- Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 1996; 335(2): 99-107.
- Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology Journal.* 2009; 6: 5-10. DOI: 10.1186/1743-422X-6-5.
- Fish SA. Hashimoto's thyroiditis is a risk factor for thyroid cancer. *Clin Thyroidol;* 2019; 31: 333-335.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003; 348(26): 2646-2655.
- Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, et al. European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during assisted reproduction. *Eur Thyroid J.* 2020; 9: 281-295. DOI: 10.1159/000512790.
- Schubert MF, Kountz DS. Thyroiditis. *Postgrad Med.* 1995; 98(2): 101-112.
- Stasiak M, Lewinski A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021; 22: 1027-1039.
- Whitaker MD. Symposium on thyroid diseases. Introduction a four-article symposium. *Postgrad Med.* 2000; 107(1): 95-158.
- Tsai Y-S, Chen LW, Ou Ch Y. Tuberculosis pyriform sinus fistula infection mimics subacute thyroiditis. *Clin Thyroidol.* 2014; 26: 20-23.

## CAPÍTULO 46

# CARCINOMA Y NÓDULO SOLITARIO DE LA GLÁNDULA TIROIDES

MARÍA ISABEL AGOSTINI-LANDAETA, GENOVEVA PEDRIQUE

### INTRODUCCIÓN

Los carcinomas de la glándula tiroides son poco frecuentes, sin embargo, representan la neoplasia endocrina más encontrada y su frecuencia se puede comparar al mieloma múltiple. La incidencia ha ido en aumento; en EUA es el segundo cáncer más frecuente en mujeres menores de 44 años. Esta afección predomina en el sexo femenino, en la edad avanzada, en niños que han recibido radiaciones en la cabeza o el cuello y en sobrevivientes de detonaciones nucleares; los nódulos tiroideos en los niños son carcinomas en la mitad de los casos. Representa uno de los tipos de cáncer más curables; en Europa; tiene una supervivencia de 72% en hombres y 80% en mujeres. Son tumores de comportamiento biológico, crecimiento y malignidad variable; afortunadamente, los más comunes son los de crecimiento lento y baja malignidad y algunos, como el carcinoma papilar, dependen de la estimulación de la TSH, por lo que responden a dosis supresivas con levotiroxina.

Desde el punto de vista histopatológico, el carcinoma de la glándula tiroides se divide en papilar, folicular, medular, indiferenciado, de células de Hürthle y los linfomas. De estos, el cáncer papilar representa el 85% de todos los cánceres diferenciados de la tiroides, mientras que el cáncer folicular se encuentra en alrededor del 10% y, el 3% restante las otras variedades histopatológicas. El tratamiento oportuno y adecuado es fundamental, ya que las recurrencias locales llegan a 30% y las metástasis a distancia al 20%, con una mortalidad cerca del 10%.

### CARCINOMA PAPILAR DE LA GLÁNDULA TIROIDES

Es el carcinoma tiroideo más frecuente del adulto y del niño (80%). Es de crecimiento lento y baja malignidad, invade los ganglios linfáticos cervicales, pero raramente origina metástasis a distancia (pulmón o hueso). Se presenta como un nódulo solitario, firme, “sólido” al ultrasonido y “frio” con la gammagrafía. Cuando crece en el seno de un bocio multinodular se manifiesta como un “nódulo dominante”, aislado, de mayor firmeza y tamaño que los demás. El carcinoma papilar es difícil de diferenciar de los adenomas papilares, pero como estos son muy raros, siempre se debe sospechar un carcinoma papilar. Desde el punto de vista histológico, si bien es un tumor que deriva de las células foliculares, frecuentemente tiene una estructura mixta bien diferenciada: folicular y papilar; inclusive en las metástasis.

Cerca del 40% posee los llamados *cuerpos de psamoma*, que son esférulas calcificadas y concéntricas. El diagnóstico se confirma mediante la citología por aspiración con aguja fina o la biopsia extemporánea. Estos tumores tienen la capacidad de concentrar yodo y secretar tiroglobulina. El tratamiento es quirúrgico, y si el tumor no ha invadido la cápsula de la glándula tiroides es factible de cura radical. Se debe practicar una tiroidectomía total con extirpación de los ganglios linfáticos cercanos al tumor; no se hace el vaciamiento total del cuello (controversial); a menos que exista un compromiso evidente de los ganglios linfáticos. El tratamiento en el postoperatorio consiste en los siguientes pasos:

**Terapia ablativa con I<sup>131</sup>.** Se aplica prácticamente a todos los pacientes; menos aquellos con enfermedad unifocal o multifocal menor de 1 cm, que representan el grupo de pacientes de bajo riesgo; aunque esta última recomendación es E. Antes de la terapia se debe seguir una dieta baja en yodo, y suspender el tratamiento con levotiroxina 2 a 3 semanas previas, con la finalidad de aumentar el estímulo de la TSH sobre el tejido glandular tiroideo remanente y permitir así una mejor captación del I<sup>131</sup> por la célula tumoral. Los valores de TSH recomendados antes de recibir la terapia deben ser mayores a 30  $\mu$ UI/L. La dosis de I<sup>131</sup> recomendada en pacientes sin metástasis demostrada y con biopsia que reportan una cápsula no infiltrada es de 30 a 100 mCi. Cuando existe infiltración de la cápsula o incluso, mayor extensión, se puede utilizar hasta 200 mCi. Luego de 3 a 4 días de haber recibido la terapia se puede iniciar nuevamente la levotiroxina. En casos que haya duda de la extensión del tumor posterior a la cirugía o no se pueda visualizar bien algún tejido remanente, se indica un rastreo corporal (actualmente en desuso) previo a la terapia de I<sup>131</sup> para poder calcular la dosis a ofrecer, según los resultados; este rastreo corporal se hace con I<sup>131</sup> a la dosis de 1,5 a 3 mCi. Tras la administración de la terapia ablativa (entre 2 a 10 días) se hace otro rastreo corporal con yodo para detectar metástasis hipercaptantes residuales, sin administrar yodo radiactivo, pues se aprovecha el remanente usado con fines terapéuticos que aún queda en el organismo.

**Terapia supresiva con levotiroxina.** Es el tercer pilar fundamental en el tratamiento del cáncer diferenciado de la tiroides. Se basa en el conocimiento de que las células cancerosas expresan receptores para TSH, por lo que al suprimir los niveles de TSH a cifras indetectables mediante la administración de levotiroxina, se elimina el estímulo de la TSH sobre las células cancerosas, lo que evita su proliferación y crecimiento. El grado de supresión de los niveles de TSH depende del estadio del paciente. En enfermos de riesgo alto e intermedio se recomiendan niveles de TSH por debajo de 0,1  $\mu$ UI/L, mientras que en pacientes de bajo riesgo se sugieren niveles de entre 0,1 y 0,5  $\mu$ UI/L. los pacientes con terapia supresiva deben ser evaluados de forma exhaustiva para evitar complicaciones por el uso de dosis altas de levotiroxina principalmente las arritmias cardíacas y osteoporosis.

**Opciones alternativas terapéuticas.** Existen procedimientos mínimamente invasivos no quirúrgicos, de interés para pacientes con metástasis ganglionar regional recurrente posterior a la cirugía y terapia ablativa con yodo demostradas con punción de aguja fina y sin metástasis a distancia, como la **inyección de etanol**, los resultados son promisorios, principalmente para pacientes no aptos para una nueva intervención quirúrgica por otras causas; entre las desventajas está, que la mayoría de los casos amerita una segunda sesión de etanol y el dolor que genera



el procedimiento. Dentro de este mismo grupo existe la *radiofrecuencia ablativa* con iguales indicaciones y limitaciones.

## **CARCINOMA FOLICULAR DE LA GLÁNDULA TIROIDES**

Es más frecuente en las mujeres mayores de 30 años de edad; por lo general, invade órganos a distancia (huesos y pulmón) y raras veces a los ganglios cervicales. Tiene la característica de captar ávidamente el yodo radiactivo, aunque nunca como el tejido normal. Produce *yodotirosinas* anormales capaces de desencadenar un hipertiroidismo; raras veces las metástasis producen hipertiroidismo por *triyodotironinas* ( $T_3$ ). El tratamiento del carcinoma folicular es semejante al papilar. Es importante resaltar que no se pueden hacer pesquisas de este tipo de cáncer a través de la punción con aguja fina, ya que la muestra citológica no permite el reconocimiento del patrón tumoral, de manera que el diagnóstico definitivo siempre se hace con la extracción quirúrgica de la glándula tiroides.

## **CARCINOMA MEDULAR DE LA GLÁNDULA TIROIDES**

Representa el 3% al 5% de los carcinomas de la glándula tiroides; puede ser esporádico o familiar y es el único carcinoma de esta glándula más frecuente en el sexo masculino. Tiene una tendencia familiar autosómico dominante y se asocia a otras neoplasias malignas, llamadas “*neoplasias endocrinas múltiples*”. Se origina a partir de las células epiteliales parafoliculares o células C, productoras de la hormona calcitonina; razón por la cual se deben determinar sus niveles en estos pacientes y sus familiares para detectar precozmente esta neoplasia. Como las células C derivan del cuerpo último branquial del ectodermo neural, el carcinoma medular se acompaña de neoplasias de la glándula suprarrenal (feocromocitomas) o adenomas de la glándula paratiroides (hiperparatiroidismo). Frecuentemente origina metástasis a los ganglios linfáticos del cuello y a órganos a distancia (pulmón, huesos, hígado y suprarrenales). El tratamiento consiste en la tiroidectomía total con resección de los ganglios cervicales y del mediastino anterosuperior. Un 30% de los pacientes responde parcialmente al uso de adriamicina. En los últimos años se han estudiado medicamentos inhibidores de factores de crecimiento vascular endotelial con resultados prometedores. Es de mal pronóstico porque suele diagnosticarse cuando ya presenta metástasis, de manera que el diagnóstico precoz sigue siendo el reto más importante.

## **CARCINOMA INDIFERENCIADO DE LA GLÁNDULA TIROIDES**

Representa el 1%-2% de los carcinomas de la tiroides. Es uno de los tumores anaplásico más malignos del ser humano, la media de supervivencia histórica es de 5 meses y la media global a 1 año es del 20%; es frecuente en mujeres mayores de 60 años. Es de crecimiento rápido, y dado que no es encapsulado, invade rápidamente las zonas adyacentes del cuello (laringe, tráquea) y órganos a distancia). Cuando se examina el paciente por primera vez, ya hay invasión regional y metástasis a órganos distantes como pulmones, hígado, huesos y cerebro; por lo cual la evaluación de la extensión de la enfermedad es una prioridad. Es insensible al tratamiento con radioyodo, dado que las células tumorales no captan el yodo radiactivo y por consiguiente es de curso fatal a corto plazo (pobre pronóstico). En vista de esto, actualmente se propone el

estudio de las mutaciones presentes para optar por nuevas dianas terapéuticas individualizadas como dabrafenib y trametinib. No obstante, el pronóstico, se pueden tomar medidas paliativas de desbridamiento para aliviar la obstrucción de las vías aéreas, uso de adriamicina y el empleo de la radioterapia paliativa o quimioterapia citotóxica (terapia puente); siempre con un equipo multidisciplinario por la complejidad de estos pacientes.

## CARCINOMA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE

Representa < del 3% del cáncer de la glándula tiroides; ocurre en personas de edad avanzada y su malignidad es semejante a los carcinomas diferenciados. Raramente capta el yodo radiactivo y, al igual que el carcinoma folicular de tiroides, no puede ser diagnosticado con aguja fina. En vista de que es difícil diferenciar un adenoma de células de Hürthle de un carcinoma de las mismas células, siempre se debe sospechar de carcinoma por la rareza del adenoma de células de Hürthle. El tratamiento consiste en una biopsia extemporánea, y si se trata de un adenoma de células de Hürthle se practica una lobectomía con istmectomía. Si posteriormente, el estudio de la biopsia con coloraciones especiales evidencia un carcinoma de células de Hürthle, se procede en segundo intento, una tiroidectomía total.

## LINFOMAS DE LA GLÁNDULA DE TIROIDES

Los linfomas primarios de la glándula tiroides son muy raros y representan menos del 2% de todas las neoplasias de la glándula. La frecuencia dentro de los linfomas no Hodgkin es del 2,5%. Se presentan en la séptima década de la vida y con mayor frecuencia en mujeres; son de crecimiento rápido y alcanzan gran tamaño. La histopatología se confunde con el carcinoma anaplásico de la glándula tiroides; el tipo histológico más frecuente suele ser el *inmunofenotipo B difuso de células grandes*. Pueden originarse años después de una tiroiditis de Hashimoto; 20% de los pacientes presenta un bocio de larga data y hasta un 40% de los pacientes cursa con hipotiroidismo en el momento del diagnóstico. El tratamiento depende del tipo histológico del linfoma; para los linfomas de células B agresivos se ha establecido el tratamiento a base de quimioterapia con agentes antracíclicos, alquilantes, alcaloides de la vinca y rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD-20). Tumores de pequeño tamaño pueden ser tratados con cirugía y radioterapia local, de ser necesario.

## NÓDULO TIROIDEO SOLITARIO NO TÓXICO

Un nódulo tiroideo es una masa circunscrita de consistencia firme o blanda, bien delimitada, dentro del tejido de la glándula tiroides, y cuando su tamaño lo permite se puede precisar por la palpación. Muchos patologías pueden adoptar esas características; como hiperplasia espontánea, tiroiditis de Hashimoto, neoplasia benigna sólida o quística, tiroiditis subaguda, neoplasias malignas, linfomas o, una siembra metastásica de un carcinoma primario (poco frecuente). Ante un nódulo tiroideo solitario no tóxico se plantea el diagnóstico diferencial entre una lesión benigna o maligna. La sospecha de una lesión nodular de alta malignidad se caracteriza clínicamente por ser firme, de crecimiento rápido, estar fija a las estructuras adyacentes, presencia de parálisis de las cuerdas vocales, linfadenopatías regionales, eventuales metástasis a hueso y pulmón y, ocasionalmente, historia familiar de neoplasias endocrinas múltiples (carcinoma

medular de la glándula tiroides). La sospecha moderada comprende un nódulo solitario mayor de 4 cm, parcialmente quístico con el ultrasonido, con buena delimitación, en pacientes del sexo masculino menores de 20 años o mayores de 60, y a veces con historia de irradiación del cuello. La sospecha de una lesión benigna se define por un nódulo blando, a veces no único, de crecimiento lento, móvil, sin linfadenopatías, en pacientes femeninos entre los 30 y 60 años. En la mayoría de los nódulos benignos o malignos, los exámenes funcionales de la glándula tiroides son normales y la calcitonina solo se investiga cuando hay antecedentes familiares de carcinoma medular. Cuando los nódulos son malignos, en las zonas de endemia bociosa, son carcinomas foliculares, mientras que en las no endémicas, tienen prevalencia los papilares.

Los estudios de Framingham han demostrado una incidencia del 3% del nódulo tiroideo solitario no tóxico, con una frecuencia 5 veces mayor en el sexo femenino. En vista de que muchos nódulos no son detectados clínicamente, se supone que la incidencia es mucho mayor en las autopsias (60%). Un nódulo tiroideo solitario no tóxico en el adulto es carcinoma entre el 6% y el 14% de los casos, y en niños, el 52%. Es por tanto muy sugestivo de carcinoma tiroideo un nódulo en un niño o adulto joven, masculino, con historia de irradiación del cuello o la cabeza y cuyos exámenes revelen un nódulo solido al ultrasonido y un nódulo “frío” o no captante a la gammagrafía. Cuando un paciente cursa con la aparición de un nódulo, con dolor agudo espontáneo y sensibilidad a la palpación, debe sospecharse de una hemorragia dentro del nódulo; en estos casos puede intentarse una punción evacuadora o pueden indicarse antiinflamatorios no esteroideos y observar el paciente. El ultrasonido no distingue la benignidad de la malignidad, pero ofrece información de las características del nódulo como tamaño, forma, bordes, vascularización y relaciones anatómicas; además puede usarse con seguridad en niños y embarazadas porque no irradia, es económico, rápido y práctico; entre sus desventajas esta que es operador dependiente.

El diagnóstico de la naturaleza de un nódulo tiroideo solitario no tóxico se hace mediante una biopsia por aspiración con aguja fina; esta es fácil, rápida y acarrea muy pocos riesgos. Aunque el estudio histopatológico indique benignidad, los nódulos solitarios deben examinarse periódicamente y repetir las punciones biópsicas, dependiendo de los cambios ultrasonográficos anuales que hagan sospechar malignidad. Si clínicamente se sospecha malignidad, así el estudio biópsico sea negativo, pero no existe correlación clínico-histológica, se puede plantear repetir la biopsia con técnica ecodirigida y asistida por anatomía patológica; en caso de no contar con este recurso es mejor proceder a la extirpación quirúrgica del nódulo.

Ante un nódulo solitario benigno demostrado con la biopsia; se debe intentar un tratamiento con dosis supresiva de levotiroxina (2 a 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ); no está recomendado en la población yodo-suficiente (150  $\mu\text{g}/\text{día}$ ); a pesar de que se han demostrado resultados con beneficios moderados, en comparación con sus efectos adversos (arritmias cardíacas y osteoporosis), que superan las ventajas; por otro lado, no se cuenta con datos concluyentes de sus beneficios, en la reducción del tamaño del nódulo. En caso de que el nódulo sometido a la biopsia sea un quiste, se aspira su contenido cuantas veces sea necesario, a menos que se resuelva la extirpación quirúrgica. En los quistes recurrentes se han empleado satisfactoriamente la inyección de sustancias esclerosantes como la tetraciclina o etanol, orientadas por el ultrasonido.

La agenesia de un lóbulo de la glándula tiroides con hipertrofia del otro se puede confundir con un nódulo. El ultrasonido y la gammagrafía tiroidea aclaran el diagnóstico y evitan la extirpación de un nódulo que en verdad no existe, así como la provocación de un hipotiroidismo yatrogénico permanente. La presencia de uno o varios nódulos con el antecedente de haber recibido radiaciones en la cabeza o el cuello, aunque sea de muchos años atrás, se recomienda la extirpación de la glándula tiroides. Pero si el paciente con los mismos antecedentes presenta una glándula tiroides aumentada de tamaño, pero sin nódulos se recomienda dosis supresiva de levotiroxina y controles clínicos cada 3 a 6 meses; la dosis se mantiene por unos meses para evaluar los resultados, a menos que aparezcan nódulos, en cuyo caso debe hacerse la tiroidectomía. La terapia supresiva con levotiroxina se ha asociado con efectos adversos como disminución de la densidad mineral ósea y consecuente osteoporosis y fracturas patológicas, por lo que se debe ser cuidadoso en el empleo de este tipo de tratamiento.

Los nódulos tiroideos solitarios malignos son de tratamiento quirúrgico y el estadiaje del paciente sigue las premisas del cáncer de tiroides según su tipo histológico. Hay autores que recomiendan la tiroidectomía bilateral subtotal dejando la cápsula posterior, con el propósito de evitar la lesión de los nervios laríngeos recurrentes y minimizar el riesgo de un hipoparatiroidismo postoperatorio. Algunos autores recomiendan el tratamiento supresor complementario con levotiroxina y dosis ablativas de yodo radiactivo. Otros son partidarios de la tiroidectomía total e inclusive vaciamiento ganglionar.

## Bibliografía

- Bryan R. Haugen. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016; Volume 26, Number 1. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- Chen H, Sippel RS, O´Dorisio MS, Vinik AI, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010; 39(6): 775-783.
- Cooper D, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11): 1167-1214.
- Gasent J, Grande-Pulido E, Pulia MP, et al. Old and new Insights in the treatment of thyroid carcinoma. *Journal of Thyroid Research*. 2010; Article ID 279468. <https://doi.org/10.4061/2010/279468>.
- Keith C. Bible. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2021. Volume 31, Number 3. DOI: 10.1089/thy.2020.0944.
- Kendall-Taylor P. Managing differentiated thyroid cancer. *BMJ*. 2002; 324: 988-989.
- Kloos RT, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009; 19(6): 565-612.
- Pacini F, Castagna MG, Brillì L, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology*. 2012; 23(7): 110-119.
- Pitöia F, Niepomniszcze H. Recommendations of the Latin American Society on Diagnosis and Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Arq Bra Endocrinol Metab*. 2009; 53(7): 884-897.
- Silberstein E, Alavi A, Balon HR, et al. The SNM practice guidelines for therapy of thyroid disease with I131I131. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012; 53(10): doi:10.2967/jnumed.112.105148.
- Smallridge R, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012; 22(11): 1104-1139.
- Tuttle M, Ball DW, Byrd D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. Version 2. 2013. NCCN.org.

## CAPÍTULO 47

# ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA PARATIROIDES

EVELYN HERNÁNDEZ-MARCHENA

## HIPERPARATIROIDISMO

### INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha observado un incremento de esta enfermedad. En la clínica Mayo, por ej., se ha reportado un aumento de 4 a 5 veces con una relación de 27 casos por 100.000 personas vistas al año. En Suecia el 2,6% de las mujeres posmenopáusicas presentan sospechas de la enfermedad, su prevalencia aumenta con la edad y es mayor en la 5ª a 7ª décadas de la vida, en una proporción de 3:1.

El hiperparatiroidismo se debe a una secreción exagerada de la hormona paratiroidea; puede ser **primario**, por adenomas solitarios de la glándula paratiroides, que comprenden el 85% de los casos; hiperplasia difusa de la glándula 9%; adenomas múltiples 7% y carcinoma de la paratiroides 1%. El hiperparatiroidismo puede ser familiar, cuando se asocia a múltiples adenomas endocrinos como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1 o síndrome de Wermer), caracterizada por neoplasias de la glándula paratiroides, hipófisis (prolactinoma, Cushing) e islotes pancreáticos (insulinoma); asociada muchas veces al síndrome de Zollinger-Ellison. La neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (NEM2A) se caracteriza por hiperparatiroidismo debido a hiperplasia o tumor de las paratiroides asociada al carcinoma medular de la glándula tiroides y feocromocitoma.

El hiperparatiroidismo puede ser **secundario** en casos de raquitismo, tubulopatías renales y pseudohiperparatiroidismo; en estos casos, niveles sanguíneos bajos de calcio asociado a bajos niveles de la vitamina D o resistencia a la acción de la misma, hace que haya una respuesta fisiológica compensatoria por parte de las paratiroides y aumenta su secreción); en todos ellos, la hipocalcemia crónica produce una hiperplasia de las glándulas paratiroides con niveles altos de PTH y una osteítis fibrosa quística. Se describe también el hiperparatiroidismo terciario, específicamente en el caso de la enfermedad renal crónica, en el cual, sobre una hiperplasia difusa crónica de las paratiroides aparecen uno o más adenomas. Una hipercalcemia se puede observar en otras entidades por la secreción ectópica de hormona relacionada a PTH (PTHr) debido a tumores malignos (pulmón, riñón, ovario, próstata y esófago). Es importante hacer

el diagnóstico diferencial con entidades que cursan con hipercalcemia de otro origen no relacionado con las paratiroides, como las metástasis óseas, el mieloma múltiple, la sarcoidosis, la intoxicación por vitamina D y la idiopática.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hiperparatiroidismo puede ser asintomático por años y manifestarse solo por una hipercalcemia moderada persistente, hipofosfatemia y calciuria normal. Los síntomas del hiperparatiroidismo se deben fundamentalmente a la hipercalcemia; son vagos, inespecíficos y simulan con frecuencia padecimientos psicósomáticos: astenia, fatiga, letargia, debilidad muscular, anorexia, trastornos dispépticos, náuseas, epigastralgia, estreñimiento, deshidratación grave (por los vómitos, la polidipsia y poliuria), taquicardia, palpitaciones, parestesias, dolores articulares y óseos. El examen físico puede revelar hipertensión arterial y hallazgos más específicos como nefrolitiasis (5%-10%), queratitis en banda por depósito de calcio en la córnea, osteítis fibrosa quística, tumores óseos “marrones”, osteopenia, deformación de los huesos, osteoporosis con predominio cortical sobre el trabecular, fracturas patológicas de la muñeca, cadera o vertebras, pseudogota, condrocalcinosis, manifestaciones neuromusculares y neuropsiquiátricas inespecíficas (depresión, ansiedad, dificultad para concentrarse e irritabilidad). Hay una serie de enfermedades que se desencadenan por la hipercalcemia, como la úlcera gastroduodenal, la pancreatitis aguda, la nefrocalcinosis y la enfermedad renal crónica.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz del hiperparatiroidismo primario solo puede hacerse si se piensa en él; en pacientes con calcemias iguales o superiores a 9,7 mg/dL y un fósforo igual o menor de 3 mg/dL; en tales casos se debe solicitar una determinación de PTH sérica. Los exámenes de laboratorio revelan aumento de la PTH en el 80% de los casos, hipercalcemia, hipercalciuria, hipofosfatemia, hiperfosfatemia (VR= 0,9 a 1,3 g/24 horas), aumento de la fosfatasa alcalina e hiperhidroxiprolinuria. El AMP cíclico se encuentra elevado en la orina, aunque muchos carcinomas con hipercalcemia también pueden aumentarlo. La radiografía confirma los depósitos de calcio en diferentes órganos, la osteítis fibrosa generalizada, los tumores óseos de células gigantes, los quistes de los huesos y la pérdida de la lámina dura (cortical) de los dientes. La densitometría ósea muestra disminución de la masa ósea. El diagnóstico de esta enfermedad se confirma por la existencia de las alteraciones clásicas de laboratorio y los hallazgos imagenológicos.

**Calcio sérico total  $\text{Ca}^{2+}$**  (VR= 8,5 a 10,5 mg/dL). Es oportuno señalar que la distribución normal de esta variable bioquímica es de un estrecho rango, de manera que hay que estar atento ante la posibilidad de hiperparatiroidismo primario con valores de 10 mg/dL.

**Calcio iónico** (VR= alrededor de 4,56 mg/dL). Esta medición está libre de las variaciones dadas por la concentración de la albumina sérica, como sucede con el  $\text{Ca}^{2+}$  total, lo que evita hacer las correcciones necesarias cuando está anormalmente elevado o existen proteínas anómalas, como ocurre en el mieloma múltiple, o baja en casos de desnutrición o síndrome nefrótico. El problema radica en la dificultad para medirlo porque requiere equipos especiales que no suelen estar disponibles en todos los laboratorios clínicos.

**Fósforo sérico** (VR= 3,0 a 4,5 mg/dL). Es indispensable correlacionar siempre los valores de  $\text{Ca}^{2+}$  total con los de fósforo, dada la relación inversa de hipercalcemia con hipofosfatemia presente en el hiperparatiroidismo.

**Magnesio sérico** (VR= 1,8 a 3 mg/dL). Importante en el metabolismo calcio-fósforo, ya que influye en sus respectivos niveles séricos.

**Hormona paratiroidea o paratohormona (PTH)** (VR= 10 a 69 pg/mL). Se mide la molécula completa de la paratohormona (1-84 aminoácidos), tal cual es secretada por la paratiroides antes de ser degradada en sus fracciones moleculares medias: carboxilo y amino terminales. Esta medición se efectúa mediante reacciones de enlaces proteicos competitivos (*Competiting Protein Binding*) tipo IRMA, que consta de dos anticuerpos: policlonales de captura y monoclonales de lectura, con el empleo de radionucleidos como marcadores (radioinmunoanálisis); en la actualidad por compuestos quimioluminiscentes (inmunoquimioluminiscencia). Estos hechos le confieren alta especificidad y sensibilidad, pero siempre deben correlacionarse con los valores elevados de  $\text{Ca}^{2+}$  total observados en el hiperparatiroidismo típico.

**Ultrasonido con transductores de alta resolución.** Es un método rápido, económico y práctico que permite reconocer la morfología acústica de los adenomas paratiroideos en “forma de lagrima” y, por lo general, ecolúcidos. Se pueden punzar con aguja fina para obtener el característico líquido en “agua de roca”, rico en PTH. El ultrasonido de alta resolución puede alcanzar una sensibilidad de 91% y especificidad de 96% para la localización de adenomas o hiperplasia paratiroidea en el cuello.

**Densidad mineral ósea.** Actualmente se hace con mayor precisión mediante los densímetros de doble energía de rayos-X (DXA), los cuales permiten detectar estadios de osteoporosis avanzadas de otras etiologías no precisadas. Esta debe incluir como área de interés, la medición de la densidad mineral ósea en el 1/3 distal del brazo no dominante o del radio 33%.

**Gammagrafía con Sesta-MIBI SPECT/CT.** Es el estudio iconográfico empleado para la localización del hiperparatiroidismo por adenomas paratiroideos o hiperplasias, e inclusive lesiones de localización ectópica en el cuello y tiene alta sensibilidad y especificidad. Como radioisótopo se utiliza el Tecnecio 99 ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

**TC y la RM.** Son de utilidad sobre todo en casos de sospecha de glándulas paratiroideas intratorácicas.

**18F-fluorocolina PET/CT.** Actualmente tiene una sensibilidad calculada de 92% y una especificidad del 88% para la localización preoperatoria del hiperparatiroidismo primario.

Los métodos más utilizados en el preoperatorio son el ultrasonido de alta resolución y la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ . La localización de la glándula a extraer permite al cirujano planificar una cirugía más localizada y menos invasiva. Las glándulas varían en cuanto a su localización y número, y pueden encontrarse en múltiples áreas, dentro de la vaina carotídea, en la cápsula tiroidea, detrás de la faringe, el esófago o la laringe, posteriores al polo inferior de la tiroides, en el área pretraqueal o dentro del timo, y pueden ser menos de cuatro o más de cinco, lo que hace su ubicación difícil. Lo más frecuente es que se hallen en la parte posterior del polo inferior de la glándula tiroides.



## TRATAMIENTO

Se considera una emergencia metabólica el hiperparatiroidismo agudo con hipercalcemia por encima de 15 mg/dL, hipofosfatemia e hipercalcemia con precipitación de calcio en diferentes órganos en pocas horas. Es importantísimo impedir que sobrepasen los valores normales. Se caracteriza por el agravamiento de los síntomas del hiperparatiroidismo; resaltan una sed intensa en ausencia de hiperglucemia, deshidratación marcada, pérdida acentuada de peso en pocos días, letargia, torpeza mental, somnolencia profunda, coma, colapso cardiovascular y muerte. También se puede desencadenar una insuficiencia renal aguda por deshidratación y hemoconcentración. Requiere un tratamiento enérgico con un control estricto de la hidratación y la concentración plasmática de calcio, fosfato, potasio y magnesio. Cuando la hipercalcemia es asintomática se debe evitar la deshidratación y la inmovilización, mantener una dieta con poco calcio, no usar tiazidas o ASA y tratar la hipertensión arterial.

**Hidratación.** Corrige la pérdida de líquido extracelular y aumenta la eliminación de calcio por el riñón. Son necesarias grandes cantidades de líquidos (5 a 10 litros en 24 horas en los primeros dos días); se usa solución salina normal de 1 a 2 litros en una a dos horas; posteriormente, la velocidad del goteo será según la PVC, con una diuresis alrededor de 200 mL por hora; esta se puede potenciar con la furosemida 40 a 80 mg, tras la infusión de al menos 2 litros de solución salina normal.

**Fosfato.** Puede emplearse cuando se ha logrado disminuir la calcemia por debajo de 12 mg/dL. Se emplea 1,5 g de fosfato elemento (50 mmoles) IV en 8 a 16 horas; se debe administrar lentamente para evitar hipotensión y muerte súbita. El fosfato oral es de acción más lenta, se ofrecen 2 a 4 g VO día de fósforo elemento en forma de fosfato neutro o fosfato de potasio, en dosis fraccionadas c/6 h. Este se debe reducir a la mitad cuando exista retención azoada por insuficiencia renal o los niveles séricos de fosfato lleguen a la normalidad.

**Hidróxido de aluminio.** Se usa en caso de pacientes con hiperparatiroidismo secundario. La administración de 20 a 30 mL VO diarios impide la absorción del fosfato de la dieta y tiende a mantener normal sus niveles séricos, por lo que mejora la hipocalcemia y se reduce la estimulación de PTH y sus efectos secundarios sobre el hueso.

**Corticoesteroides.** Hidrocortisona, 200 a 400 mg IV en infusión, o prednisona, 40 a 100 mg VO diarios en dosis fraccionadas. Se emplea en hipercalcemias secundarias al cáncer.

**Mitramicina.** Es un antibiótico antitumoral con potente efecto hipocalcémico de varios días de duración. Se recomienda preferentemente en pacientes con hipercalcemia secundaria, enfermedades malignas y/o metástasis. Produce sangrados graves, daño renal y hepático. La dosis es de 15 a 25 mg/kg en 500 mL de solución salina normal, en infusión IV cada 24 a 48 horas. En este tipo de hipercalcemia también se ha usado la somatostatina.

**Calcitonina.** Es un producto sintético obtenido del salmón. En los casos de hipercalcemia grave se administran 5 a 10 U/kg diluidas en 500 mL de solución salina normal IV lentamente cada 6-12 horas. Se debe insistir en una hidratación adecuada de mantenimiento. Se desarrolla taquifilaxia en cuestión de 24 horas, por cuya razón suele utilizarse solo al principio de la instauración del tratamiento por un lapso no mayor de 48 horas, mientras que los bisfosfonatos y

otros medicamentos comienzan a actuar. También existe en algunos países una presentación en *spray* nasal.

**Diálisis.** Se usa la diálisis peritoneal o hemodiálisis libre de calcio, sobre todo cuando la hipercalcemia se asocia a insuficiencia cardíaca descompensada o renal (retención azoada), factores que hacen difícil y arriesgado el manejo del paciente con soluciones salinas y furosemida.

**Bisfosfonatos.** Ayudan a controlar la osteoporosis sin afectar los niveles de calcio o de la PTH en sangre.

**Estrógenos.** Tratamiento coadyuvante de la complicación ósea, se usan en mujeres posmenopáusicas con indicación de terapia de reemplazo, que no quieran, o no puedan, resolver la patología de forma quirúrgica. El objetivo es disminuir la resorción ósea al reducir la actividad osteoclástica.

**Tratamiento de los tumores malignos con actividad osteolítica e hipercalcemia secundaria.** Se emplea la extirpación quirúrgica del tumor, radiaciones ionizantes o fármacos antineoplásicos. En caso de fallar se pueden usar el fosfato, la prednisona o la mitramicina.

**Paratiroidectomía.** El tratamiento del hiperparatiroidismo debido a un adenoma único bien definido y localizado, es su extirpación quirúrgica por un cirujano experimentado. Sin embargo, actualmente existe la posibilidad de observar a los pacientes que tengan un hiperparatiroidismo discreto o normocalcémico que no progrese, con densidad ósea normal y calciuria normal. La curación al eliminar una o más glándulas paratiroides alcanza un éxito de hasta 98% con tan solo un 1%-2% de complicaciones. Dentro de los criterios quirúrgicos se describen pacientes menores de 50 años de edad que no puedan mantener un seguimiento apropiado de su enfermedad; niveles de calcio 1 mg/dL por encima de los valores normales; calcio urinario mayor de 400 mg/en 24 horas; función renal de un 30% y complicaciones derivadas del hiperparatiroidismo: nefrocalcinosis, alteraciones neuropsiquiátricas graves y osteoporosis (T score <2,5 DS en columna lumbar, fémur o muñeca).

Aunque la posibilidad de complicaciones posquirúrgicas es baja, las más frecuentes son lesión del nervio laríngeo recurrente, persistencia o recurrencia del hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo permanente y sangrado. Es importante tener en cuenta la hipocalcemia aguda grave que puede ocurrir en el posoperatorio inmediato o mediato por el llamado fenómeno del “hueso hambriento”, debida a la apetencia del tejido óseo descalcificado por el  $\text{Ca}^{2+}$  circulante en sangre, luego de cesar la acción de la PTH. Puede prolongarse por varios meses hasta que el hueso afectado se restablezca y debe ser tratada según las medidas ya señaladas.

La cirugía más frecuente es sobre adenomas en una de las glándulas (90% de los casos se trata de un adenoma solitario); sin embargo, es conveniente explorar las otras glándulas para diferenciar un adenoma solitario de una hiperplasia difusa de todas las paratiroides; esto se logra mediante una biopsia extemporánea y el frotis por congelación. En caso de tratarse de una hiperplasia difusa se recomienda extirpar totalmente tres de las glándulas y parcialmente la cuarta, tras lo cual se practica un autoinjerto de tejido paratiroideo en el antebrazo con el fin de prevenir un hipoparatiroidismo residual, aunque esta técnica depende de las habilidades del cirujano y no siempre resulta exitosa. En años recientes se han desarrollado técnicas más

precisas para localizar la o las glándulas comprometidas, con lo cual la incisión es más pequeña (2-3 cm) y el tiempo operatorio menor. En centros especializados hacen pruebas seriadas de PTH, durante el acto operatorio, por las que se identifica el adenoma paratiroideo si se observa un descenso de la PTH a los minutos de reseca la que, se cree sea la glándula afectada.

También se recomienda la identificación de las glándulas con el uso previo a la cirugía de  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, el cual marca la glándula hiperplásica y en el momento operatorio se identifica por la concentración radiactiva. En el contexto del hiperparatiroidismo es necesario tener en cuenta su diagnóstico diferencial con otras hipercalcemias que obviamente no ameritan tratamiento quirúrgico.

**Micro-termoablación percutánea guiada por ultrasonido.** Es una alternativa no quirúrgica efectiva para pacientes con hiperparatiroidismo leve a moderado, secundario a la enfermedad renal, con una efectividad demostrada en el descenso de la PTH hasta por 6 meses.

## HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO Y TERCIARIO

Es importante excluir estas entidades al momento de diagnosticar la enfermedad, sobre todo porque el tratamiento es diferente; a continuación se describen las causas más frecuentes:

**Hiperparatiroidismo secundario.** Se describe una respuesta fisiopatológica por parte de las paratiroides en un intento de mantener la homeostasis del calcio con respecto a niveles bajos de calcemia. La hipocalcemia puede deberse a deficiencia de vitamina D, a la poca ingesta de calcio o algún síndrome de malabsorción intestinal que lleve al déficit en la absorción de vitamina D y calcio. Se observan entonces niveles elevados de PTH con valores normales o bajos de calcio. También se puede ver en la enfermedad renal crónica, en la cual, la conversión de vitamina D por parte del riñón está disminuida, lo que lleva a deficiencia de la vitamina D activa. El raro **hiperparatiroidismo terciario** se refiere a la aparición de uno o más adenomas sobre una hiperplasia difusa paratiroidea previa debida, por ej., a una enfermedad renal crónica, de larga data y mal controlada.

**Tratamiento con tiazidas o litio.** En estos pacientes, de ser posible, se deben omitir estos medicamentos y ver si persiste la triada antes mencionada.

**Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.** Se ve en personas jóvenes y con historia familiar, ya que tiene un patrón de herencia autosómico dominante. En estos casos existe una mutación del sensor de  $\text{Ca}^{2+}$  para la supresión de la secreción de PTH por las glándulas paratiroides, de manera que en esta entidad se observa hipocalciuria y niveles elevados de PTH y  $\text{Ca}^{2+}$  séricos.

**Fenómeno paraneoplásico.** Estos enfermos segregan una proteína relacionada con la PTH, la cual no es detectada por los análisis de laboratorio actuales de esta hormona; sin embargo, es posible medirla en ciertos centros especializados.

**Hiperparatiroidismo normocalcémico por hipovitaminosis D.** Se descarta mediante la medición de *25-hidroxivitamina D*, que debe ser menor de 30 ng/mL, y la posterior corrección del hiperparatiroidismo mediante la administración de vitamina D.

## HIPOPARATIROIDISMO

### INTRODUCCIÓN

La homeostasis del calcio, fosfato y magnesio del organismo dependen de la intervención de la PTH, la calcitonina y un derivado hormonal de la vitamina D, el *1,25 dihidrocolecalciferol* (vitamina D<sub>3</sub>). La PTH evita la disminución del calcio sérico al estimular el ingreso de este elemento desde la luz intestinal y el hueso a la sangre y favorecer la reabsorción tubular renal del calcio; además impide el incremento del fosfato sérico al aumentar su excreción tubular. La **calcitonina**, por su lado, previene las elevaciones anormales del calcio sérico al disminuir el paso de este ion desde el túbulo renal y del hueso a la sangre y, finalmente, el *1,25 dihidrocolecalciferol* facilita el transporte del calcio desde el intestino a la sangre. La regulación del magnesio sérico esta íntimamente asociada a los niveles de calcio y la secreción de PTH; además, el magnesio, a su vez, es necesario para la liberación y acción de la PTH. El calcio, magnesio y fosfato intervienen en la formación y metabolismo del hueso, en las funciones secretoras de las glándulas endocrinas y exocrinas, en la coagulación de la sangre, como cofactores de las actividades enzimáticas intracelulares, en la excitabilidad neuromuscular y en la transferencia de energía del metabolismo intermedio.

El hipoparatiroidismo puede ser consecuencia de factores **primarios** inherentes a la misma glándula, como su extirpación quirúrgica, daño por radiaciones ionizantes, procesos inflamatorios, congénitos y autoinmunes; o ser **secundario** a diversas situaciones: neonatal (en caso de hiperparatiroidismo de la madre o diabetes gestacional mal controlada), por aumento de las demandas de calcio y el ocasionado por trastornos de la absorción intestinal del magnesio. La causa más frecuente de hipoparatiroidismo, que puede ser permanente o transitorio, es la extirpación quirúrgica accidental de las glándulas paratiroides durante una tiroidectomía, que en manos de un cirujano experto no debe ser superior al 1%.

Existen otros estados que presentan hipocalcemia y se pueden confundir con el hipoparatiroidismo: el pseudohipoparatiroidismo (resistencia a la PTH), la deficiencia o la resistencia a la vitamina D, la administración de fosfato, pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, los trastornos de la reabsorción tubular del calcio, hipoalbuminemia, desnutrición, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, malabsorción intestinal y las transfusiones con sangre citrada. La hipocalcemia asociada a la hipomagnesemia es la causa más común en los servicios de emergencia en alcohólicos o en pacientes sometidos a la administración prolongada de líquidos endovenosos carentes de magnesio, en las enfermedades del íleon y en las ileostomías.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del hipoparatiroidismo están relacionados con la hipocalcemia y son generalmente vagos e inespecíficos: cansancio fácil, parestesias, ansiedad y depresión, retardo y torpeza mental, cefalea, obnubilación, lipotimias, confusión, delirio y psicosis, hipertensión arterial, angina de pecho por espasmo coronario, disnea por broncoespasmo, disfagia, epigastralgia, cólicos abdominales periódicos, estreñimiento o crisis diarreicas y dismenorrea. La *tetania* es el hallazgo clínico más resaltante, expresión de irritabilidad neuromuscular por el descenso del

calcio iónico, la cual se caracteriza por espasmos musculares dolorosos tipo tónicos (espasmo carpopedal), aunque pueden ser clónicos y/o convulsivos, simulando ausencias breves epileptiformes o crisis de gran mal. El hipoparatiroidismo quirúrgico aparece por lo general de 24 o 48 horas después de la cirugía por lesiones o la extirpación accidental de las paratiroides, y ocasiona una crisis de tetania aguda.

El examen físico revela una piel áspera, seca, rugosa y descamativa; uñas frágiles, atróficas complicadas con micosis por *Candida albicans*; cataratas, adelgazamiento, caída del cabello, edema de la papila e hiperreflexia osteotendinosa. Los signos de *Chvostek* y *Trousseau*, patognomónicos de la hipocalcemia e hipomagnesemia, pueden ser sensibilizados con la alcalosis respiratoria provocada por la hiperventilación, que hace descender aún más el calcio iónico.

El signo de *Chvostek* se describe como la contracción momentánea de los músculos faciales ipsilaterales al percutir sobre el ángulo de la mandíbula y se debe a la estimulación del nervio facial en su trayecto por el músculo masetero. El signo de *Trousseau* se evidencia como un espasmo visible y doloroso del carpo al aumentar la presión del manguito del tensiómetro por encima de la presión arterial sistólica, máximo por 2 minutos.

## DIAGNÓSTICO

Las concentraciones del calcio sérico se encuentran disminuidas por debajo de 7 mg/dL, el fosfato esta aumentado y es posible hallar una hipomagnesemia. Es necesario hacer una corrección de la calcemia en caso de una hipoalbuminemia; por cada gramo de reducción de la albumina (VR= 4 g promedio) se debe agregar a la calcemia reportada 0,8 mg/dL; por ej., si un paciente tiene 2 g de albumina ( $2 \times 0,8 = 1,6$ ) y calcio sérico 8 mg/dL, la calcemia real será ( $8 + 1,6 = 9,6$  mg/dL). Los niveles séricos de PTH son indetectables y existe una reducción notable de la calciuria (VR= 200 a 300 mg en 24 horas con una ingesta de calcio de 1.000 mg diarios). La radiografía del cráneo puede revelar calcificaciones en los ganglios basales del cerebro. El electrocardiograma muestra prolongación del intervalo QT.

## TRATAMIENTO

En la **tetania crónica** se recomienda el calcio oral por toda la vida según los requerimientos. Debido a que las dosis de calcio deben ser muy altas, es conveniente añadir una dieta rica en calcio y vitamina D<sub>2</sub>. Al comenzar el tratamiento es necesario un control quincenal de la calcemia y el fosfato para prevenir la litiasis renal, la nefrocalcinosis y la intoxicación con vitamina D<sub>2</sub>. Lo ideal es mantener la calcemia por debajo de 9 mg/dL y los niveles de vitamina D<sub>2</sub> entre 30 y 70 ng/mL. Las crisis tetánicas agudas constituyen una emergencia médica, por lo que deben ser tratadas prontamente. Se recomiendan los siguientes pasos:

**Gluconato de calcio al 10%.** Se usa a la dosis de 10 a 30 mL IV de 5 a 15 minutos. El primer bolo eleva los niveles de calcio en sangre solo por 2 a 3 horas, por lo que se recomienda continuar con una infusión continua de gluconato de calcio 1-3 mg/kg/hora.

**Sales de calcio.** Cuando la tolerancia oral lo permita se recomiendan 200 a 250 mg de calcio elemento VO cada 2 horas según la respuesta del paciente. Una tableta de carbonato de calcio de 937 mg contiene 375 mg de calcio elemento. Existe una preparación comercial con 5,2 g de

lactato-gluconato de calcio y 0,8 g de carbonato de calcio que equivalen a 1.000 mg de calcio elemento por tableta. Hay que tener cuidado cuando el paciente recibe digitálicos, pues el calcio favorece la intoxicación por este medicamento.

**Sulfato de magnesio al 10%.** Se emplea en caso de hipomagnesemia a la dosis de 10 a 20 mL IV en 15 minutos. También se puede indicar diluido en solución glucofisiológica para infusión continua. Se debe mantener hasta que los valores séricos del t se normalicen.

**Sales de calcio.** El **carbonato**, que tiene un 40% de ion calcio, muy soluble en el intestino, no se absorbe cuando existe aclorhidria y es también antiácido; después de su ingestión se convierte en sales solubles en el tracto gastrointestinal, que pone a disponibilidad calcio para la absorción, la dosis es de 1 a 2 g en cada comida para la tetania latente. **Gluconato**, que contiene 9% de calcio iónico se administran dosis de 5 g con cada comida. **Lactato** contiene 13% de calcio iónico y es de acción semejante al gluconato; la dosis es de 4 g en cada comida; se puede suministrar, unido a lactosa, 8 g con cada comida. **Citrato**, contiene 21% de calcio iónico y pueden darse dosis de 2 a 4 g en cada comida. La absorción se da mejor con las comidas por la presencia del ácido gástrico. Se debe tomar en cuenta que la constipación es el efecto adverso más frecuente con estos medicamentos, por lo que se puede aumentar la ingesta de agua o suplementar con laxantes a bajas dosis.

**Dieta rica en calcio (1 g de calcio diario).** Esta se logra con 3 vasos de leche (preferiblemente descremada), 100 g de queso blanco semidescremado o comer yogur diariamente. Debe indicarse la leche deslactosada cuando haya intolerancia a la *lactosa*.

**Hidróxido de aluminio.** Se indica para impedir la absorción del fosfato de la dieta rica en productos lácteos; la dosis es de 5 a 15 mL VO después de cada comida.

**Vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol).** Se recomiendan dosis muy superiores a los requerimientos diarios: 50.000 a 150.000 U VO diarias. Se aconseja revisar los niveles en sangre de calcio, vitamina D, albumina, fósforo y creatinina cada 4 semanas y ajustar la dosis una vez que los síntomas hayan cesado. La toxicidad por vitamina D es una complicación temida, y se sospecha de ella cuando hay alteración del estado de consciencia, fatiga, sed, deshidratación, deterioro de la función renal, constipación y nefrolitiasis; hecho que obliga a discontinuar esta vitamina y el calcio; hidratación con solución salina normal; y en casos graves, corticoesteroides para restaurar la normocalcemia (antagoniza más rápido los efectos de la vitamina D).

**Dihidrotaquisterol.** Es un sustituto de la vitamina D<sub>2</sub>, de acción más rápida y duración más corta. Se recomiendan 0,2 a 1 mg VO diarios. Su inicio de acción es entre 4 a 7 días y dura hasta 21 días.

**1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol** (metabolito activo de la vitamina D<sub>3</sub>). Se usa para controlar el hipoparatiroidismo y el pseudohipoparatiroidismo por resistencia a la vitamina D<sub>2</sub>, así como la hipocalcemia de los pacientes dializados. La dosis oscila entre 0,25 a 1 mg VO diarios.

**Diuréticos tiazídicos.** Se pueden adicionar para evitar la hipercalcemia y deben ser combinados con una dieta baja en sodio de manera que el riñón retenga cierta cantidad de calcio. La dosis debe titularse según la tolerancia del paciente. La hipopotasemia y la hiponatremia son los efectos adversos para considerar estos medicamentos.

## Bibliografía

- AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism Position Statement. *Endocr Pract.* 2005; 11(1): 49-5.
- Asary R, Pssler Ch, Kaczirek K, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Arch Surg.* 2008; 143(2): 132-137.
- Bijörkman M, Sorva A, Tiluis R, et al. Responses of parathyroid hormone to vitamine D supplementation: a systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol and Geriatr.* 2009; 48: 160-166.
- Bilezikian J, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(2): 335-339.
- Carlson D. Hyperparathyroidism and parathyroid tumors. *Arch Patol Lab Med.* 2010; 134: 1639-1644.
- Cevallos JL, Figueroa LR. Hiperparatiroidismo. *Memorias XI Congreso Venezolano de Medicina Interna.* Caracas. Mayo-2000.
- Chalbaud-Zerpa C. *Endocrinología básica.* Tomo III. Talleres Gráficos Universitarios. Mérida, Venezuela, 1986.
- Coker LH, Rorie K, Cantley L, et al. Primary hyperparathyroidism, cognition and health-related quality of life. *Ann Surg.* 2005; 242: 642-650.
- Cuderman A, Senica K, Rep S, et al. 18 F-Fluorocolina PET/CT in primary hyperparathyroidism: superior diagnostic performance to conventional scintigraphic imagin for localization of hyperfunctioning parathyroids glands. *J Nuclear Medicine.* 2020; 61(4): 577-583.
- Drüeke TB. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease, in [www.endotext.org](http://www.endotext.org) Chapter 6, October 2021.
- Li D, Wang G, Chen X. Long term effect of microwave ablation on patients undergoing hemodialysis for moderate secondary hyperparathyroidism. *J Ultrasonud Med.* 2021; 40(11): 2497-2505.
- Macfarlane DP, Yu N, Donnan P, Leese GP. Should mild primary hyperparathyroidism be reclassified as “insidious”: is it the time to reconsider? *Clinical Endocrinology.* 2011; 75: 730-737.
- Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008; 359: 391-403.
- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1249-1255.
- Taniegra E. Hyperparathyroidism. *AFP.* 2004; 69(2): 333-339.
- Walker MD, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism, in [www.endotext.org](http://www.endotext.org) Chapter 5 March 2011.
- Wiseman J, Mossanen M, Ituarte PH, et al. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications after thyroidectomy. *World J Surg.* 2010; 34: 532-537.



## CAPÍTULO 48

# HIPERFUNCIÓN CORTICOSUPRARRENAL

LILIANA TORRES-ROA, GENOVEVA PEDRIQUE

### INTRODUCCIÓN

La hiperfunción de la glándula suprarrenal se puede dividir en dos grandes entidades, la enfermedad de Cushing y el síndrome de Cushing. En la **enfermedad de Cushing**, las células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis) se organizan en adenomas benignos y producen una secreción exagerada de ACTH (hormona adrenocorticotropa), la cual ocasiona una franca hipertrofia de las glándulas suprarrenales con aumento de la producción de cortisol, desoxicorticosterona y, eventualmente, aldosterona y esteroides de acción androgénica. Algunos autores sugieren que la causa primordial puede residir en el aumento de la secreción de CRH (*corticotropin releasing hormone*) por el hipotálamo.

La Enfermedad de Cushing o ACTH dependiente, representa el 80%-90% de la hiperfunción suprarrenal del adulto; en la mitad de los pacientes no se detecta un tumor en la hipófisis; sin embargo, la RM puede identificar microadenomas, que por definición son menores de 10 mm. La etiología es multifactorial debido mutaciones *de novo* y, en un porcentaje muy bajo se asocia a síndromes genéticos como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1).

### SÍNDROME DE CUSHING

Se puede clasificar como ACTH-dependiente y ACTH-independiente. Las causas ACTH **dependientes** se deben a la secreción de ACTH por una fuente ectópica, diferente a los adenomas en la adenohipófisis como ya fue aclarado para la enfermedad de Cushing. En las causas ACTH **independientes** el hipercortisolismo se puede deber a un adenoma, carcinoma o hiperplasia suprarrenal; esta última micronodular o macronodular.

**Síndrome de Cushing ACTH- independiente.** El adenoma suprarrenal ocurre entre los 25 y 40 años de edad y representa 15%-20% de los casos; pocas veces se debe a un carcinoma o hiperplasia micronodular bilateral (enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria) y; raras veces a la hiperplasia macronodular y la asociada a síndromes genéticos como: los síndromes de Beckwith-Wiedemann, Hemihypertrophy, Li-Fraumeni, McCune-Albright y Complex Carney.

El carcinoma de las glándulas suprarrenales ocupa solo el 5% de la hiperfunción suprarrenal en el adulto, aunque es la causa más común en los niños. Es de evolución violenta y origina metástasis rápidamente en el hígado, pulmón, sistema digestivo, huesos, mediastino y ganglios linfáticos. En la mitad de los casos el tumor es palpable y los signos de virilización son evidentes. Ocasionalmente, estos tumores pueden secretar estrógenos, que producen feminización en los hombres. En este grupo se incluye el Cushing yatrogénico.

**Síndrome de Cushing ACTH-dependiente.** Representan el 5% de los casos de hipercortisolismo. Está relacionado con la estimulación de las glándulas suprarrenales por la generación ectópica de CRH o ACTH provenientes de neoplasias de órganos no endocrinos. Se observa en tumores malignos del pulmón, timo, intestino, páncreas e hígado; 5% a 10% de los casos se debe a tumores carcinoides, cáncer medular de la glándula tiroides, feocromocitoma, tumor de los islotes de Langerhans y cáncer de pulmón de células pequeñas. La producción ectópica específica de CRH se puede ver en el cáncer de la próstata y en el carcinoma medular de la glándula tiroides. La producción ectópica de ACTH es más frecuente en hombres que en mujeres debido a la mayor incidencia de tumores pulmonares en esta población y, generalmente se presenta en edades más avanzadas.

**Síndrome de Cushing yatrogénico o exógeno.** Es desencadenado por el uso indiscriminado y prolongado de corticoesteroides de síntesis; estos se recetan comúnmente por vía oral, tópica, rectal o inhalada; también son frecuentes las personas que se automedican con preparaciones tópicas por largo tiempo para afecciones crónicas de la piel. La supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal lleva a la atrofia de las glándulas suprarrenales con disminución de los niveles plasmáticos de cortisol; el cuadro clínico puede aparecer cuando la dosis de corticoesteroides excede en el adulto al equivalente de más de 7,5 mg de prednisolona diarios por más de 6 semanas.

De particular preocupación es el uso de preparaciones para aclarar la piel, que pueden contener corticoesteroides potentes no etiquetados y que se absorben sistémicamente. Se ha informado que su uso en estudiantes universitarios oscila entre el 8% (Singapur) y el 84% (Tailandia). Hasta que se disponga de una información adicional, se recomienda valorar los corticoesteroides sintéticos séricos u orina (dexametasona, clobetasol, betametasona, fluocinolona, hidrocortisona) de las personas con apariencia cushingoide que usan estos productos. Los medicamentos tradicionales a base de hierbas también pueden contener corticoesteroides. Una de las complicaciones más temidas es la insuficiencia suprarrenal aguda por la suspensión brusca de estos productos.

En los alcohólicos crónicos también puede observarse elevación de los niveles de ACTH hipofisaria y de cortisol; a este se le denomina pseudocushing, que cursa con manifestaciones clínicas similares asociadas a un hipercortisolismo. Se atribuye a la insuficiencia hepática por el etilismo crónico, que es reversible con la abstinencia de este. Otras causas de pseudocushing (también reversibles al controlar la etiología) son la depresión y la obesidad.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la hiperfunción cortical se deben al hipercortisolismo; sin embargo, puede haber combinaciones de hipercortisolismo con hiperandrogenismo; hipercorti-

solismo con hiperaldosteronismo y, por último, hipercortisolismo con hiperandrogenismo e hipertensión arterial. Estos pacientes cursan con un catabolismo proteico exagerado, acentuación de la gluconeogénesis, resistencia a la insulina e infecciones. Los exámenes revelan poliglobulia, leucocitosis, linfopenia, eosinopenia y disminución de la tolerancia a la glucosa. Por lo general las manifestaciones por órganos y sistemas comprenden las siguientes:

1. **Sistémicas:** fatiga e hipomanía (pueden alternar), aumento de peso, insomnio, sueños vívidos “pesadillas”.
2. **Adiposidad y piel:** cara de “luna llena”, plétora facial, aumento de adiposidad en ciertas áreas (dorsocervical “giba de búfalo”, almohadillas supraclaviculares y abdominales); estrías atróficas y violáceas mayor de 1 cm de ancho, piel fina, especialmente en menores de 40 años. Se observa hiperpigmentación típicamente sobre (articulaciones, cicatrices, mucosa bucal, perioral y vaginal); además, hirsutismo y calvicie en mujeres, acné, mala cicatrización de heridas y hematomas espontáneos.
3. **Psiquiátricos:** acentuación de un trastorno de personalidad psiquiátrico previo (o de *novo*) aumento de la irritabilidad, disminución de la memoria y de la capacidad cognitiva.
4. **Metabólico/renal:** intolerancia a la glucosa/diabetes mellitus y mayor incidencia de cálculos renales.
5. **Cardiovascular/trombótico:** hipertensión arterial, aumento en la incidencia de enfermedad cerebrovascular y de infarto del miocardio, estado de hipercoagulabilidad y edemas.
6. **Reproductivo:** disminución de la libido, esterilidad, amenorrea, hipogonadismo.
7. **Oftalmológico:** coriorretinopatía serosa central.
8. **Musculoesquelético:** debilidad muscular proximal, dolor de espalda, disminución de la densidad mineral ósea y fracturas.

Sin embargo las características clínicas más discriminativas para pensar en esta patología son la plétora facial, equimosis espontáneas, miopatía proximal y estrías violáceas.

## HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Es debido a una producción exagerada, absoluta o relativa y autónoma de la aldosterona por la zona glomerular de la corteza suprarrenal. Entre las causas se menciona la hiperplasia bilateral idiopática (75%), adenoma unilateral de la glándula (70%-80% productores de aldosterona y sensibles a la renina), hiperplasia adrenal primaria unilateral (2%), hiperaldosteronismo familiar (tipo 1 suprimible con glucocorticoides, tipo 2 no suprimible con glucocorticoides, tipo 3 debido a mutaciones en el canal de potasio KCNJ5 <1%); finalmente el carcinoma adrenal y la producción ectópica de aldosterona (ambos con una frecuencia menor de 0,1%). Los ovarios y los riñones son los dos órganos que, en el contexto de una enfermedad neoplásica, pueden ser fuentes ectópicas de aldosterona; ocurre con poca frecuencia.

Las manifestaciones clínicas del hiperaldosteronismo primario consisten en hipertensión arterial, hipopotasemia en el 37% de los pacientes, retención hídrica, hipernatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hiperpotasiuria con orinas alcalinas y presencia de poliuria o nicturia; hallazgos difíciles de explicar en un paciente hipertenso refractario al tratamiento hipotensor convencional. El **hiperaldosteronismo secundario** es, por el contrario, ocasionado

por una hiperreninemia, con elevación de la actividad de la renina plasmática, como ocurre en los estados edematosos (ascitis y síndrome nefrótico), hipertensión renovascular, hipertensión arterial esencial, acidosis tubular renal y el síndrome de Bartter. Además, existe el hiperreninismo primario por tumores secretores de renina y el secundario, en el que la renina es secretada por disminución del flujo efectivo en el glomérulo. También existe el exceso de mineralocorticoides no aldosterónico causado solo por la elevación del cortisol y su débil efecto mineralocorticoide, como ocurre en el síndrome de Cushing, deficiencia de *11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa*, ingesta exagerada de regaliz, uso mineralocorticoides exógenos y síndrome de Liddle (sobreexpresión constitutiva de los canales de sodio en el túbulo distal).

## DIAGNÓSTICO

Existen varias pruebas que orientan al diagnóstico de la hiperfunción suprarrenal. Usualmente se recomiendan hacerlas en ausencia de enfermedades agudas, ya que estas pueden disminuir la sensibilidad particularmente de las pruebas séricas.

### Síndrome de Cushing

Las guías recomiendan el uso de al menos dos pruebas de detección diferentes: excreción de cortisol libre en orina de 24 horas, niveles de cortisol salival nocturno (a la hora de acostarse 11 p.m.) y la prueba de supresión con dexametasona (1 mg en la noche). Todas las pruebas de detección reflejan diferentes anomalías fisiológicas en el síndrome de Cushing: alta producción diaria de cortisol, pérdida del nadir de cortisol sérico o salival y respuesta alterada a la retroalimentación negativa de los glucocorticoides. Por lo tanto, el uso de más de una prueba es extremadamente útil, ya que los resultados generalmente son dudosos y deben corroborarse.

El cortisol se puede medir mediante un inmunoensayo (por ej., radioinmunoensayo o RIA) o un ensayo de base estructural (por ej., cromatografía líquida de alta resolución o espectrometría de masas-MS/MS). Estos ensayos son específicos para el cortisol, sin que se observen reacciones cruzadas con los análisis basados en anticuerpos. Los glucocorticoides distintos al cortisol pueden detectarse como cortisol en estas pruebas; de manera que los resultados anormales pueden reflejar una exposición sistémica o tópica a glucocorticoides exógenos por una reacción cruzada. De igual manera, el cortisol libre en orina puede aumentar falsamente con la ingesta de líquidos >5 L/día, aumentar o disminuir falsamente por una recolección incorrecta y disminuir en la insuficiencia renal.

La prueba de supresión con dexametasona de 1 mg puede ser normal en pacientes con enfermedad de Cushing, debido al metabolismo lento del fármaco; o ser anormal en pacientes que usan estrógenos orales o con metabolismo rápido de la dexametasona. El cortisol salival a las 11 pm, puede ser falsamente anormal en hombres y mujeres mayores, hipertensos, diabéticos y en personas con horas de sueño variables (por ej., trabajadores con turnos).

También se puede observar resultados falsos positivos en obesos, pacientes deprimidos o sometidos a estrés permanente, alcohólicos crónicos y con el uso de la rifampicina, difenilhidantoína, estrógenos, anticonceptivos orales y primidona.

Los valores de cortisol sérico 8 horas después de la administración de 1 mg de dexametasona a las 23:00 horas, normalmente deben ser  $<1,8 \mu\text{g/dL}$  o  $50 \text{ nmol/L}$ .

**Prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona de 48 horas.** Es una prueba confirmatoria; se administra dexametasona, 0,5 mg cada 6 horas a partir de las 09:00 hora y 24 horas más tarde, a las 09:00 (6 horas después de la última dosis de dexametasona); luego se mide el nivel de cortisol sérico. Un resultado superior a  $1,8 \mu\text{g/dL}$  demuestra una incapacidad para suprimir la producción endógena de cortisol y es compatible con el síndrome de Cushing. Esta prueba es útil para excluir el pseudo-Cushing, observado en pacientes con ansiedad, depresión, alcoholismo, diabetes y obesidad mórbida.

**Niveles séricos de ACTH.** Con esta determinación se puede diferenciar el síndrome de Cushing dependiente de ACTH hipofisaria (ACTH elevada) y del síndrome de Cushing independiente de ACTH (ACTH baja). En pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH, la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona de 8 mg de dexametasona VO a las 23:00 hora y control del cortisol al día siguiente, a las 08:00 hora, puede diferenciar la ACTH hipofisaria de una fuente de ACTH ectópica. Una prueba de supresión con dosis altas de dexametasona disminuye el nivel de cortisol en un 50% si la fuente de ACTH es un adenoma hipofisario; pero no si la ACTH es secretada por un tumor ectópico (por ej., carcinoma de pulmón).

Los pacientes con valores bajos de ACTH deben someterse a estudios de imagen de la glándula suprarrenal con TC y/o RM, en busca de masas unilaterales con atrofia contralateral o enfermedad bilateral. En pacientes con valores elevados de ACTH debe hacerse una RM de la hipófisis, muestra de sangre del seno petroso inferior, hormona liberadora de corticotropina y/o supresión con 8 mg de dexametasona.

Para descartar una producción de CRH o ACTH ectópica tumoral es necesaria la búsqueda de tumores primarios en órganos, como la glándula tiroides, mamas, próstata, testículos, genitales femeninos y estudios como la TC (tórax, abdomen y pelvis), endoscopia digestiva (gastroduodenoscopia y colonoscopia).

**Medición de la ACTH con toma simultánea de sangre venosa del seno petroso inferior y la vena yugular interna bilateralmente.** Permite diferenciar una enfermedad de Cushing de origen hipofisario del síndrome de Cushing. El drenaje venoso de la hipófisis se hace directamente a los senos petrosos inferiores ipsilaterales, de modo que la sangre proveniente de estos senos, al no mezclarse con sangre de la periferia, mide directamente los niveles de ACTH; y así concluir, que un cortisol elevado se debe directamente al aumento de la ACTH por la adenohipófisis. Esta prueba además, ayuda a ubicar la tumoración con más certeza. Es una técnica difícil de hacer, pero hecha por expertos, el éxito alcanza el 90%-96%; con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100%.

## Hiperaldosteronismo primario

Esta patología se plantea en pacientes con hipertensión grave (presión arterial sistólica mayor de 180 mm Hg o diastólica mayor de 110 mm Hg), hipertensión arterial refractaria (presión arterial sistólica mayor 140 mm Hg o diastólica superior 90 mm Hg, después de usar al menos tres agentes antihipertensivos, incluido un diurético tiazídico), hipertensión arterial asociada a

hipopotasemia (ya sea espontánea o asociada a diuréticos); hipertensión arterial o hipopotasemia relacionada con un “incidentaloma” suprarrenal; hipertensión arterial y apnea del sueño; antecedentes familiares de hipertensión arterial de inicio temprano o enfermedad cerebrovascular a una edad temprana (<40 años). El despistaje también debe hacerse en todos los familiares hipertensos de primer grado de los pacientes con aldosteronismo primario.

Las pruebas de detección (de primer nivel) para el aldosteronismo primario incluyen las siguientes: potasio, bicarbonato, sodio, y magnesio sérico; relación de la actividad de la aldosterona/renina plasmática. Las pruebas confirmatorias (de segundo nivel): nivel sérico de aldosterona, prueba de excreción de aldosterona en orina de 24 horas y la prueba de carga de sal. Las pruebas para determinar el subtipo de aldosteronismo primario (pruebas de tercer nivel) incluyen: prueba de estimulación postural, prueba de estimulación con furosemida y el ritmo diurno de la aldosterona.

Otras pruebas incluyen las siguientes:

- **Gammagrafía con yodo-metil-norcolesterol NP-59.** Aunque no está disponible de rutina; esta prueba puede ser útil en casos seleccionados para distinguir entre adenomas e hiperplasia.
- **TC abdominal, orientada a las suprarrenales.** Debe ser de multicorte delgado (2-2,5 mm), alta resolución y con medio de contraste.
- **Muestra venosa suprarrenal.** La muestra venosa suprarrenal probablemente tiene su mayor utilidad cuando los hallazgos de imágenes suprarrenales son completamente normales a pesar de la evidencia bioquímica de aldosteronismo primario.
- **Prueba de supresión con dexametasona.** Esta prueba es relevante solo en el contexto de un posible aldosteronismo familiar
- **Prueba de metoclopramida (Reglan).** Esta es una prueba no invasiva para diferenciar aldosteronomas de una hiperplasia suprarrenal idiopática.

La prueba de elección es la relación aldosterona/renina en plasma para definir un posible aldosteronismo primario. Con una relación aldosterona/renina plasmática elevada, es necesario el uso de una o más pruebas confirmatorias para asegurar o descartar definitivamente el diagnóstico.

El uso de pruebas genéticas para el hiperaldosteronismo familiar tipo 1 se debe hacer en pacientes en quienes se confirma el inicio del hiperaldosteronismo primario antes de los 20 años y en aquellos con antecedentes familiares de hiperaldosteronismo primario o enfermedad cerebrovascular a una edad temprana (<40 años).

## TRATAMIENTO

**Adenomas basófilos de la hipófisis.** El tratamiento de elección es la resección transesfenoidal de los microadenomas hipofisarios (estos tienen mejor pronóstico y menor recidiva que los macroadenomas); con este procedimiento se conservan las demás estructuras funcionales de la hipófisis. Cuando el tumor es grande, funcionante y provoca compresión quiasmática, a veces es necesaria la hipofisectomía por craneotomía transfrontal. Se ha usado la irradiación de la hipófisis con dosis de 4.000 a 5.000 rads o el empleo del haz de protones a la dosis de 8.000

a 12.0000 rads; con este procedimiento, la mejoría clínica es lenta (hasta 10 años) y tiene el inconveniente de producir algunos efectos adversos: panhipopituitarismo yatrogénico, necrosis de tejido cerebral, formación de gliomas (tumores secundarios) y pérdida de campos visuales, por lesión del quiasma. En general, la radiación es solo para casos de persistencia en la hipersecreción hormonal o tumor residual posterior a la cirugía o cuando la resección de un tumor compresivo está contraindicada. Técnicas de alta precisión como la radiocirugía estereotáctica (*cyberknife*, *gammaknife* y el haz de protones) permite la radiación de alta energía sobre el tumor con mínima exposición del tejido sano a través de un acelerador lineal que proyecta la dosis de energía en forma más precisa. El *cyberknife* ha dado resultados clínicos más rápidos, sin embargo, la tasa de recidiva es mayor que la observada con la radiocirugía convencional. En el hipercortisolismo de origen diencefálico-pituitario, en el cual participan neurotransmisores en la regulación de la ACTH, se han empleado sustancias antiserotónicas con resultados poco halagadores: ciproheptadina a la dosis de 24 mg VO diarias y agonistas de la dopamina, como la bromocriptina 10 mg VO diarios y otros: ácido valproico y octreótido.

**Hiperfunción corticosuprarrenal.** En el caso de los adenomas suprarrenales hiperfuncionantes. La resección quirúrgica de un tumor demostrado, es el tratamiento de elección. Los pacientes con adenomas suprarrenales casi siempre se curan de forma permanente mediante la resección del tumor, al igual que aquellos con suprarrenalectomía bilateral por otras causas suprarrenales primarias. Recordar que la glándula contralateral está atrófica, por lo que es conveniente usar corticoesteroides sustitutivos durante el acto quirúrgico y en el posoperatorio; y a veces debe prolongarse el tratamiento por varios meses mientras se repone la glándula, anatómica y funcionalmente. Los pacientes con cáncer suprarrenal y aquellos con trastornos dependientes de ACTH pueden tener enfermedad localmente invasiva o metástasis a distancia, y aquellos con tumores secretores de ACTH ectópicos o hipofisarios pueden permanecer ocultos después de estudios de imagen; inclusive con la exploración transesfenoidal. Cuando el tumor no se puede resecar por completo, se deben considerar otras alternativas para normalizar el cortisol.

El tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing incluye los siguientes medicamentos:

- Inhibidor de la 11- $\beta$ -hidroxilasa: osilodrostat.
- Análogos de somatostatina: pasireotida.
- Inhibidores de esteroides suprarrenales: ketoconazol, levoketoconazol, metirapona, etomidato.
- Antagonista de los receptores de glucocorticoides: mifepristona.
- Agentes adrenolíticos: mitotano.

**Osilodrostat (Isturisa®).** Es un inhibidor de la esteroidogénesis administrado por vía oral; actúa sobre la 11- $\beta$ -hidroxilasa, una enzima que cataliza el último paso de la síntesis de cortisol en la corteza suprarrenal. Está indicado para adultos con enfermedad de Cushing que no pueden someterse a cirugía hipofisaria o en los que la operación no ha sido curativa.

**Pasireotida (Signifor®).** Es un análogo de la somatostatina que se une a los receptores de la somatostatina humana y los activa, lo que da como resultado la inhibición de la secreción de ACTH, que conduce a una disminución de la secreción de cortisol. Está indicado para el tratamiento de adultos con enfermedad de Cushing en quienes la cirugía pituitaria no es una



opción o no ha sido curativa. El efecto adverso más frecuente en un 73% es la hiperglucemia; la colelitiasis también se asocia con su uso. Se ha observado el efecto de reducción de los niveles de cortisol libre urinario en algunos pacientes hasta por 24 meses lo cual respalda el tratamiento prolongado en algunos pacientes con enfermedad de Cushing.

Los agentes que inhiben la esteroidogénesis, como el mitotano, el ketoconazol, la metirapona y el etomidato, se han utilizado para producir una adrenalectomía médica; se usan entre otros, en casos inoperables por metástasis o recidivas. Estos medicamentos a menudo son tóxicos en las dosis requeridas para reducir la secreción de cortisol. Los pacientes que reciben estos fármacos pueden requerir reemplazo de glucocorticoides para evitar las manifestaciones de insuficiencia suprarrenal.

**Ketoconazol.** Ha sido el más popular y efectivo de estos agentes para el uso a largo plazo y, por lo general, ha sido el medicamento de elección; sin embargo, la FDA lo ha eliminado, excepto para tratar algunas infecciones fúngicas potencialmente mortales; esto se debe al mayor riesgo de daño hepático grave, insuficiencia suprarrenal e interacciones farmacológicas adversas. El ketoconazol actúa sobre varias de las enzimas P450, incluido el primer paso en la síntesis de cortisol, la escisión de la cadena lateral del colesterol y la conversión de *11-desoxicortisol* en cortisol. Una dosis diaria de 600 a 800 mg VO a menudo disminuye la producción de cortisol. Si este agente es ineficaz para controlar el hipercortisolismo, la dosis puede mantenerse mientras se inicia otro inhibidor enzimático, particularmente la metirapona. Los efectos adversos del ketoconazol incluyen cefalea, sedación, náuseas, menstruaciones irregulares, disminución de la libido, impotencia, ginecomastia y pruebas de función hepática alteradas. El medicamento está contraindicado durante el embarazo.

**Levoketoconazol.** Es un enantiómero de ketoconazol, cuyo efecto es inhibir la síntesis de cortisol, recientemente aprobado por la FDA, con normalización del 30% del cortisol a la dosis de 300 mg dos veces al día y 8% más de reducción con dosis de 600 mg cada 12 horas; dicha eficacia fue demostrada en el estudio SONICS 2019 y LOGICS 2021 con normalización del cortisol hasta de un 46,8%.

**Metirapona.** Bloquea la actividad de la *11-β-hidroxilasa*, el paso final en la síntesis de cortisol. El tratamiento se inicia con 1 g/día VO dividido en 4 dosis y se aumenta hasta una dosis máxima de 4,5 g/día. Los efectos adversos se presentan por aumentos en los precursores de andrógenos y mineralocorticoides, que incluyen hipertensión, acné e hirsutismo.

**Etomidato.** Es un agente anestésico derivado del imidazol, bloquea la *11-β-hidroxilasa*. Se utiliza por vía intravenosa a 0,3 mg/kg infundidos durante 30 a 60 segundos y para infusión continua en UCI 0,04 a 0,05 mg/kg/h bajo monitorización continua. Disminuye rápidamente la concentración de cortisol y puede usarse como complemento en un procedimiento quirúrgico inminente.

**Mifepristona (Korlym®).** Es un agente antiprogéstágeno que, en dosis altas, se une competitivamente a los receptores de glucocorticoides y progesterona. En febrero de 2012, la FDA aprobó la mifepristona para controlar la hiperglucemia secundaria al hipercortisolismo en pacientes adultos con síndrome de Cushing endógeno que tienen diabetes mellitus tipo 2 o intolerancia a la glucosa; que no sean candidatos para la cirugía o han fallado a ella.

**Mitotano (Lysodren®).** Es un agente adrenolítico que inhibe la 11- $\beta$ -hidroxilasa y las enzimas de escisión de la cadena lateral del colesterol. Este fármaco también provoca destrucción mitocondrial y necrosis de las células adrenocorticales de la zona fasciculada y *reticularis*. Por este motivo, se utiliza en el tratamiento del cáncer suprarrenal a dosis de 2 a 4 g diarios. Su beneficio de supervivencia no está claro. Puede usarse además de la radioterapia para el tratamiento de la enfermedad de Cushing y en combinación con metirapona para el tratamiento de la secreción ectópica de ACTH. Desafortunadamente, el mitotano es costoso y su utilidad está limitada por los efectos gastrointestinales y neurológicos adversos, que incluyen náuseas, diarrea, mareos y ataxia; además, exantema, artralgias y leucopenia. El mitotano es absorbido por los tejidos adiposos y persiste en la circulación mucho tiempo después de la suspensión. Es un teratógeno potencial y puede causar aborto; por lo tanto, está relativamente contraindicado en mujeres interesadas en permanecer fértiles.

**Tumores productores de ACTH ectópica.** Siempre es recomendable la extirpación del tumor primario para que cesen las manifestaciones hormonales. En caso que no se pueda extirpar el tumor primario y el estado general del paciente sea satisfactorio, puede intentarse la adrenalectomía bilateral, con lo cual se logra disminuir la morbilidad. También se han usado los fármacos antes mencionados para el carcinoma de las glándulas suprarrenales.

**Hiperaldosteronismo primario.** El tratamiento consiste en adrenalectomía para adenomas unilaterales y el uso de antagonistas del receptor mineralocorticoide selectivos: espironolactona y eplerenona. La dosis inicial de la espironolactona debe ser de 12,5 a 25 mg/día VO en una dosis única y la dosis eficaz más baja se debe encontrar aumentando muy gradualmente, si es necesario, hasta una dosis máxima de 100 mg/día; esta tiene como efecto adverso la disminución de la libido, impotencia y ginecomastia en el hombre; y en las mujeres, irregularidades menstruales con aumento y dolor en las mamas; por tal razón se recomienda la eplerenona.

**Eplerenona.** Es más nuevo y sin los efectos agonistas de la progesterona y antiandrógenos; lo que reduce la tasa de efectos secundarios adversos endocrinos. En algunos países ha sido aprobada para el tratamiento de la hipertensión primaria (esencial) y la insuficiencia cardíaca después de un infarto del miocardio. La eplerenona *in vivo* tiene un 50% de la potencia antagonista del receptor de la espironolactona. Su mejor perfil de tolerabilidad debe equilibrarse con su mayor costo y la posibilidad de que la espironolactona pueda reducir la tensión arterial de manera más efectiva que la eplerenona. Como desventaja, la eplerenona debe administrarse dos veces al día para un efecto óptimo; la dosis inicial es de 25 mg dos veces al día por su vida media más corta.

Los dos antagonistas epiteliales de los canales de sodio disponibles son la amilorida y el triamtereno. La amilorida ha sido la más estudiada como tratamiento, aunque menos eficaz que la espironolactona. Al ser un diurético ahorrador de potasio, la amilorida puede mejorar tanto la hipertensión como la hipopotasemia y generalmente se tolera bien.

Los bloqueadores de los canales de calcio (calcioantagonistas), los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina ARA-II se han evaluado en muy pocos pacientes y, en general, son antihipertensivos sin un efecto importante sobre la activación del receptor mineralocorticoide. Sin embargo, se usan comúnmente para reducir la presión arterial (en combinación con antagonistas de los recep-

tores mineralocorticoides), si esta permanece por encima de lo normal. Los inhibidores de la aldosterona sintasa pueden desempeñar un papel en el futuro.

En caso de que el hiperaldosteronismo sea suprimible con corticoesteroides, generalmente se usan los de acción corta, como la prednisona e hidrocortisona (en vez de dexametasona), por los efectos adversos potenciales que pueden resultar.

## Bibliografía

- Alberta Clinical Practice guidelines/towards optimized practice (TOP). Update January 2008.
- Aymes S. Endocrine Society releases guidelines on treatment of Cushing's syndrome. *Endocrinology Advisor*. Aug 26, 2015.
- Biller BMK, Newell-Price J, Fleseriu M, et al. OR16-2 Osilodrostat Treatment in Cushing's Disease (CD): Results from a Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Withdrawal Study (LINC 3). *J Endocr Soc*. 2019; 3 (Suppl 1). OR16-2.
- Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Cushing's disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012; 7: 41-46.
- Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, FindLing JW, Gu F, Maldonado M, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 2012; 366(10): 914-24.
- Fleseriu M, Biller BM, FindLing JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C, et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(6): 2039-49.
- Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96(4): 894-904.
- Funder J, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(9): 3266-3281.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 May; 101(5): 1889-916.
- Johanssen S, Allolio B. Mifepristone (RU 486) in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157(5): 561-9.
- Kirschner L. Review: emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1): 14-21.
- Lila AR, Gopal RA, Acharya SV, George J, Sarathi V, Bandgar T, et al. Efficacy of cabergoline in uncured (persistent or recurrent) Cushing disease after pituitary surgical treatment with or without radiotherapy. *Endocr Pract*. 2010; 16(6): 968-76.
- Lynnette K, Biller BM, FindLing JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(5): 1526-1540.
- Nieman LK, Biller BM, FindLing JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. El diagnóstico del síndrome de Cushing: una guía de práctica clínica de la Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 1526-1540.
- Nieman LK, Biller BM, FindLing JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Tratamiento del síndrome de Cushing: una guía de práctica clínica de la Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 2807-2831.
- Nieman LK. Recent updates on the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018 Jun; 33(2): 139-46.
- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB et al. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006; 367: 1605-17.
- Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, et al. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008; 37: 135-149.
- Recorlev. Package insert. Xeris Biopharma; 2021. Accessed January 3, 2022. <https://www.recorlev.com/full-prescribing-information.pdf>

- Romero DG, Yanes Cardozo LL. Clinical practice guideline for management of primary aldosteronism: what is new in the 2016 update? *Int J Endocrinol Metab Disord.* 2016; 2(3): 10-16.
- Safety and Efficacy of LC1699 for the treatment of patients with Cushing's disease. *ClinicalTrials.gov.* Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02180217>. Accessed: 7/13/15.
- Terzolo M, Angelli A, Fasnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2372-80.
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical Endocrinology.* 2007; 66: 607-618.
- Xeris Biopharma Announces U.S. FDA Approval of Recorlev® (levoketoconazole) for the treatment of endogenous hypercortisolemia in adult patients with Cushing's syndrome. News release. Xeris Biopharma. December 30, 2021. Accessed January 3, 2022. [https://www.businesswire.com/news/home/20211230005308/en/Xeris-Biopharma-Announces-U.S.-FDA-Approval-of-Recorlev%-C2%AE-levoketoconazole-for-the-Treatment-of-Endogenous-Hypercortisolemia-in-Adult-Patients-With-Cushing%E2%80%99s-Syndrome](https://www.businesswire.com/news/home/20211230005308/en/Xeris-Biopharma-Announces-U.S.-FDA-Approval-of-Recorlev%C2%AE-levoketoconazole-for-the-Treatment-of-Endogenous-Hypercortisolemia-in-Adult-Patients-With-Cushing%E2%80%99s-Syndrome).
- Young WF. Pheochromocytoma and primary aldosteronism: diagnostic approaches. *Endocrinol and Metab Clin N Am.* 1997; 26(4): 801-827.
- Young W. Incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007; 356: 601-10.

## CAPÍTULO 49

# INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

LILIANA TORRES-ROA

### INTRODUCCIÓN

Las glándulas suprarrenales están divididas en dos regiones anatómicas y funcionales: corteza y médula suprarrenal. La corteza se subdivide en tres zonas: la glomerulosa, que produce fundamentalmente aldosterona, un mineralocorticoide que contribuye al equilibrio hidroelectrolítico a través de la homeostasis del sodio y el potasio; la zona fasciculada, donde se sintetizan glucocorticoides como el cortisol, que interviene en el metabolismo glucídico y el funcionamiento celular y la zona *reticularis* que produce predominantemente andrógenos representados por la dehidroepiandrosterona y la androstenediona. Por otra parte, la médula adrenal sintetiza catecolaminas, 85% de las cuales es la adrenalina o epinefrina.

El cortisol controla el metabolismo de los glúcidos mediante una serie de mecanismos: favorece la gluconeogénesis y el depósito de glucógeno en el hígado, reduce la utilización periférica de la insulina, disminuye la tolerancia a la glucosa e incrementan la síntesis de ácidos grasos a partir de los glúcidos. Por otra parte, acelera el catabolismo proteico, favorece la retención de sodio y la eliminación de potasio por el riñón. Otras funciones importantes del cortisol son la producción gástrica de pepsina y ácido clorhídrico, así como tener notables propiedades antiinflamatorias y antialérgicas. Los corticoesteroides de síntesis, como la prednisona y la dexametasona, poseen alta actividad glucocorticoide y mínima mineralocorticoide; sin embargo, la fludrocortisona otro esteroide de síntesis, tiene una acción mineralocorticoide 200 veces superior al cortisol. La aldosterona interviene fundamentalmente en la reabsorción de sodio y agua y la excreción de potasio e hidrogeniones en el túbulo contorneado distal.

La regulación de la biosíntesis y secreción del cortisol es mantenida por la hipófisis a través de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), y esta, a su vez, necesita del control hipotalámico ejercido por el factor hormonal liberador de la adrenocorticotropa (*corticotropin releasing factor*, CRF o CRH). Existe, pues, un eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal mantenido por un mecanismo de retroalimentación (*feed-back*). Los niveles plasmáticos de la ACTH y del cortisol tienen un ritmo circadiano, es decir, son el doble por las mañanas que por la noche. La producción de cortisol es de 10 a 30 mg diarios y puede aumentar hasta 10 veces en caso de estrés intenso. Normalmente, los niveles plasmáticos del cortisol medidos con RIA son de 8 a 28 µg/dL a las 8 am, y llegan a la mitad a las 12 horas. Los valores normales de la ACTH oscilan entre 6 y 80

pg/mL. Los valores plasmáticos de la aldosterona son de 4 a 31 ng/dL en condiciones basales, con una dieta de cloruro de sodio, de 5 a 10 g diarios.

La insuficiencia suprarrenal puede ser el resultado de una enfermedad primaria de las glándulas suprarrenales, secundaria a una deficiencia de ACTH por alteración del hipotálamo y/o hipófisis o ser consecuencia de un déficit congénito en la biosíntesis del cortisol. Puede presentarse en forma de insuficiencia suprarrenal crónica o aguda.

## **INSUFICIENCIA SUPRARRENAL CRÓNICA PRIMARIA (ENFERMEDAD DE ADDISON)**

La insuficiencia suprarrenal crónica primaria es debida a la destrucción de la corteza suprarrenal y la causa más frecuente es la adrenalitis autoinmune con anticuerpos antiadrenales circulantes. Puede coexistir con otros trastornos autoinmunes como la enfermedad de Graves-Basedow, tiroiditis de Hashimoto, hipoparatiroidismo idiopático, anemia perniciosa y déficit gonadal idiopático. Otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria son el compromiso de la glándula asociado al sida, hemorragias agudas de la glándula, tuberculosis, paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, amiloidosis, hemocromatosis, trombosis de las venas suprarrenales, metástasis, extirpación quirúrgica de la glándula, adrenomielopatía y deficiencia familiar aislada de glucocorticoides.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El cuadro clínico de la insuficiencia suprarrenal se caracteriza por astenia, anorexia, depresión, apatía, psicosis, hambre de sal, pérdida de peso, náuseas, vómitos, síncope e hipotensión arterial. El signo cardinal es el aumento de la pigmentación de la piel y mucosas debido al exceso en la producción de ACTH y su precursor la *proopiomelanocortina*, que a su vez aumenta la producción de melanocortina, hormona que regula la pigmentación de la piel. Esta hiperpigmentación cutánea es más evidente en pezones, nudillos de los dedos, codos, rodillas, cicatrices recientes y mucosa bucal. El vitiligo puede acompañar a la hiperpigmentación en un 15% de los casos. En la mujer se observa pérdida del vello axilar y pubiano con mayor frecuencia que en el hombre. Los síntomas de la enfermedad de Addison pueden ser inespecíficos y, por lo tanto, son difíciles de reconocer. Se requiere un alto índice de sospecha para hacer este diagnóstico.

Los exámenes de laboratorio demuestran pérdida renal de sodio, hiponatremia, hiperpotasemia, hipercalcemia, acidosis metabólica, hipoglucemia, eosinofilia, disminución del volumen plasmático y caída del gasto cardíaco y renal. Se debe considerar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria en pacientes gravemente enfermos que presenten depleción de volumen, hipotensión, hiponatremia e hiperpotasemia y que no mejoran con la administración de líquidos.

Puede ocurrir una ligera elevación del nivel de TSH en la insuficiencia suprarrenal. Esto ocurre debido a una disminución en el nivel de cortisol y un ritmo circadiano anormal de TSH. Ante una persistente elevación de TSH, se debe considerar la posibilidad de hipotiroidismo. Los anticuerpos contra la *21-hidroxilasa*, sirven como marcadores de destrucción autoinmune de la glándula suprarrenal. La enzima *21-hidroxilasa* es esencial para la síntesis de cortisol en la

corteza suprarrenal; esto puede ser útil para determinar la causa de la enfermedad de Addison. También es importante evaluar otras condiciones autoinmunes específicas de órganos (tiroides, paratiroides). Las pruebas serológicas específicas se describen a continuación.

**Cortisol sérico** (VR= 8-28  $\mu\text{g/dL}$ ). El tratamiento con estrógenos, hidrocortisona y metilprednisolona (no dexametasona) aumentan los niveles de cortisol sérico. Se debe medir el cortisol por la mañana entre las 8 y las 9 am; un nivel de cortisol sérico matutino menor de 3  $\mu\text{g/dL}$  se considera diagnóstico. Los niveles de cortisol matutino no predicen la respuesta adecuada al estrés. Es preferible la determinación de cortisol al azar, ya que permite evaluar sus variaciones ante situaciones de estrés; el nivel de cortisol adecuado en estos casos es controversial; se considera adecuado por encima de 20  $\mu\text{g/dL}$ . Niveles por debajo de 13  $\mu\text{g/dL}$  requieren tratamiento; entre 13 y 18  $\mu\text{g/dL}$  se deberían hacer otras pruebas, y por debajo de 3  $\mu\text{g/dL}$  es compatible con insuficiencia suprarrenal. La medición de cortisol urinario no se usa porque puede ser normal hasta en un 20% de individuos con esta enfermedad.

**Prueba de estimulación rápida con ACTH.** Se administran 250  $\mu\text{g}$  de ACTH sintética, IV o IM y se determinan los niveles de cortisol a los 30 y 60 minutos. Es la prueba más empleada y mide directamente la integridad funcional de las glándulas suprarrenales e indirectamente la función del hipotálamo-hipófisis. Un nivel pico de 18 a 20  $\mu\text{g/dL}$  se considera óptimo. Cuando la insuficiencia suprarrenal es por disfunción hipofisaria, cirugía o alteración hipotalámica de inicio reciente, todavía las glándulas responden a la ACTH circulante, por lo se puede esperar resultados normales. Sin embargo, la alteración de la prueba de estimulación con insulina evalúa de forma más precisa la reserva hipofisaria. Es una prueba bastante sensible para detectar insuficiencia suprarrenal primaria, especialmente en situaciones urgentes en las que se debe instaurar un tratamiento rápido, ya que la determinación directa de aldosterona y ACTH es más compleja y costosa. Los pacientes críticos pueden presentar niveles bajos de aldosterona y aumento de la actividad de la renina plasmática (hipoaldosteronismo hiperreninémico). Nivel plasmático de ACTH (VR= 6-76  $\text{pg/mL}$ ) permite diferenciar insuficiencia suprarrenal primaria de la secundaria. Los niveles aumentan con la hipocortisolemia; son mayores a 100  $\text{pg/mL}$  en la enfermedad primaria. Su limitación es la corta vida media de la ACTH y su vulnerabilidad a las enzimas celulares. Prueba de infusión prolongada de ACTH; se administra ACTH de depósito sintética, tres dosis de 1 mg IM en intervalos de 48 horas; luego, se mide el cortisol a las 24 horas de cada inyección o también en infusión continua de 0,25 mg durante 6-8 horas. En la insuficiencia suprarrenal primaria el incremento de cortisol no es superior a 30  $\mu\text{g/dL}$ .

**Prueba de tolerancia a la insulina.** Se administra insulina cristalina a la dosis de 0,1 a 0,15 U/kg IV. La respuesta pico de cortisol inducida por la hipoglucemia es el criterio para evaluar la insuficiencia suprarrenal. Está contraindicada en ancianos, cardiopatas y pacientes con antecedentes de convulsiones; necesita supervisión médica para evaluar los síntomas adrenérgicos de la hipoglucemia: es diagnóstico de insuficiencia suprarrenal si el cortisol es menor de 18  $\mu\text{g/dL}$  con hipoglucemia sintomática (<40  $\text{mg/dL}$ ). Es la prueba más sensible para evaluar la reserva hipofisaria en pacientes con riesgo de insuficiencia suprarrenal secundaria.

**Prueba de la metirapona.** Es otra prueba de reserva hipofisaria por lo que su alteración indica insuficiencia suprarrenal secundaria. Se emplea cuando está contraindicada la prueba



de insulina. La metirapona inhibe la enzima suprarrenal *11-β-hidroxi-lasa*, que convierte el 11-desoxycortisol en cortisol en el paso final de la esteroidogénesis. El 11-desoxycortisol no tiene actividad glucocorticoide ni inhibe la esteroidogénesis. La administración de metirapona a un individuo normal produce una disminución del cortisol sérico, estimulación de la ACTH y acumulación de 11-desoxicortisol por el aumento de la esteroidogénesis. Se indican 30 mg VO por la noche y, a las 8 am siguiente se determina el cortisol plasmático y el *11-desoxicortisol*. Niveles superiores a 7 µg/dL de 11-desoxicortisol son indicativos de indemnidad de las glándulas suprarrenales. Esta prueba puede desencadenar una insuficiencia suprarrenal aguda, por lo que se deben administrar glucocorticoides si existe alta sospecha. Los corticoesteroides, fenitoína y fenobarbital pueden alterar los resultados. La CRH aumenta en la insuficiencia suprarrenal primaria y en el déficit de ACTH hipofisaria, pero no en la patología hipotalámica.

**Prueba de estimulación con CRH.** Es útil en el diagnóstico y localización de la insuficiencia suprarrenal. Se inyecta 1 µg/kg de peso de CRH ovino y se determina ACTH y cortisol a las 2 horas. Normalmente, el cortisol sérico debe llegar a 20 µg/dL. En la insuficiencia suprarrenal primaria hay aumento de la ACTH basal después de la administración de CRH. En la secundaria hay ACTH baja que no responde al CRH, y en la terciaria, la ACTH basal es baja y con respuesta exagerada a CRH. Otra prueba diagnóstica son los anticuerpos anticorteza suprarrenal por inmunofluorescencia; es útil para descartar la adrenalitis autoinmune.

**Estudios de imágenes.** La TC visualiza masas suprarrenales mayores de 1 cm y zonas calcificadas en las enfermedades granulomatosas como la tuberculosis y la histoplasmosis. La RM es más sensible y permite detectar imágenes en múltiples planos de alta resolución para tumores suprarrenales o cerebrales, metástasis a distancia e invasión vascular. La radiografía lateral de cráneo o la TC craneal pueden evidenciar invasión ósea o tumor hipofisario con calcificaciones como ocurre en el craneofaringioma.

## INSUFICIENCIA SUPRARRENAL CRÓNICA SECUNDARIA

Puede ser consecuencia de una hipopituitarismo, como ocurre en los casos de adenomas cromó-fobos de la hipófisis, necrosis posparto de la hipófisis (síndrome de Sheehan), craneofaringiomas, tumores del tercer ventrículo, déficit aislado de la secreción de ACTH o, lo más frecuente, la suspensión brusca de tratamientos con corticoesteroides, usados a dosis farmacológicas y por tiempo prolongado, los cuales inhiben crónicamente el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Las manifestaciones clínicas son semejantes a las observadas en los casos de insuficiencia suprarrenal crónica primaria, aunque cuando se compromete la función global de la hipófisis se observan hallazgos clínicos superpuestos con déficit de gonadotropinas, hormona del crecimiento, TSH y T<sub>4</sub>L. En estos pacientes no se observan manifestaciones hidroelectrolíticas debido a que no hay carencia de aldosterona (su producción no depende de la ACTH) ni alteraciones de la pigmentación cutaneomucosa. Cuando se sospeche un tumor hipofisario por cefalea o trastornos visuales debe practicarse una TC o RM del cráneo. El síndrome de Cushing iatrogénico es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal. Se origina por el uso prolongado y a dosis altas de corticoesteroides sintéticos (prednisona, dexametasona o betametasona) en enfermedades como asma, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedades alérgicas, linfomas y leucemias. La supresión prolongada del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal origina después

de un mes una insuficiencia suprarrenal relativa y la recuperación de la glándula puede tardar de 6 meses a un año, con el consiguiente riesgo de una crisis suprarrenal aguda. En los pacientes a quienes se suspenden bruscamente los corticoesteroides pueden darse tres situaciones: un cuadro de insuficiencia suprarrenal aguda, un síndrome de supresión esteroidea y una reactivación de la enfermedad de base tratada. Estas tres entidades clínicas pueden confundirse o enmascarse entre sí, por lo que muchas veces es necesario ofrecer una mínima dosis de mantenimiento de corticoesteroides por un tiempo prudencial antes de suspender totalmente el tratamiento. El síndrome de supresión esteroidea se caracteriza por anorexia, náuseas, mialgias, artralgias, hipotensión ortostática, descamación de la piel, cefalea, malestar general y febrícula. Estas manifestaciones se desarrollan uno o dos días después de haber suspendido el medicamento y pueden persistir por dos a seis meses.

## INSUFICIENCIA CONGÉNITA EN LA PRODUCCIÓN DE CORTISOL

Se debe a un déficit congénito en la síntesis del cortisol por una deficiencia enzimática y la consiguiente hipersecreción de ACTH debido el intento compensatorio y, luego, hiperplasia de las glándulas suprarrenales como respuesta al exceso de ACTH. Constituye el llamado *síndrome adrenogenital* o *hiperplasia adrenal congénita*. Los pacientes con un bloqueo parcial y un déficit de cortisol subclínico, llamada también forma no clásica o hiperplasia adrenal congénita leve, solamente son diagnosticados cuando se presentan anomalías en la pubertad relacionadas con una alteración de la maduración sexual: pubertad retardada, amenorrea, hirsutismo, virilización e infantilismo sexual. En los varones hipospadia, criptorquidia, genitales ambiguos o precocidad puberal. Se han identificado 4 grupos según la enzima bloqueada en la cadena biosintética: bloqueo de la *21-hidroxilasa*, *11-β-hidroxilasa*, *P450c*, *3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa* y *17-α-hidroxilasa*. Es importante notar que los precursores hormonales previos al bloqueo enzimático se acumulan, lo cual sirve en cierta medida como guía diagnóstica.

**Bloqueo de la 21-hidroxilasa.** Es la deficiencia congénita de cortisol más frecuente; representa el 95% de todos los pacientes y se calcula un caso por cada 10.000 a 20.000 neonatos vivos. Tiene una base genética responsable de la deficiencia o defecto enzimático y se localiza en el cromosoma 6. De acuerdo al grado de inactivación enzimática se puede presentar la forma clásica, en cuyo caso se observa virilización precoz en los varones y masculinización de los genitales externos en las hembras, además de la deficiencia de aldosterona que conduce a la pérdida de sal y depleción marcada del volumen plasmático. Sin embargo, también se describe una forma no clásica, que es de aparición tardía (niñez o pubertad temprana) y de presentación clínica más leve, en la cual puede observarse virilización simple pero sin pérdida de sal.

**Bloqueo de la 11-β-hidroxilasa.** El defecto enzimático se localiza en el cromosoma 8. Su frecuencia es menor de 1 por cada 100.000 nacidos vivos, lo que abarca entre el 5% al 8% de todos los casos de hiperplasia suprarrenal congénita. La forma clásica es grave y cursa con hipertensión arterial, virilización temprana en los varones y, en las hembras masculinización de los genitales externos y virilización. La forma no clásica tiene una presentación más tardía caracterizada por manifestaciones leves como pubertad prematura, oligomenorrea e hirsutismo, pero sin hipertensión arterial. Los niveles de la *11-desoxicorticosterona* (DOC) están elevados lo que sirve como referencia para el diagnóstico.

**Bloqueo de la enzima P450c (hiperplasia adrenal lipoide congénita).** Se trata de una forma grave aunque muy rara, de bloqueo de la enzima, que permite la conversión del colesterol en pregnenolona, por lo que se bloquea la síntesis de cortisol pero también de mineralocorticoides y de esteroides sexuales. Los recién nacidos masculinos presentan genitales externos de aspecto femenino y poca sobrevivencia por la insuficiencia adrenal completa.

**Bloqueo de la 3- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa.** Abarca solo 1% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita. Son recién nacidos con genitales externos de aspecto ambiguo y con pobre sobrevivencia. Se observa deficiencia de cortisol, aldosterona y pérdida de sal.

**Bloqueo de la 17- $\alpha$ -hidroxilasa.** El defecto enzimático se localiza en el cromosoma 10. Se caracteriza por cursar con hipertensión arterial e infantilismo sexual en las hembras. Existe un déficit del cortisol, estrógenos y andrógenos, así como excesiva producción de corticosterona y desoxicorticosterona.

## INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA

En la crisis suprarrenal aguda, el cuadro clínico es dominado por **shock hipovolémico** y el diagnóstico debe ser considerado en todo paciente con un colapso circulatorio inexplicado. Los casos menos agudos se caracterizan por el rápido empeoramiento de una insuficiencia suprarrenal crónica en el contexto de alguna enfermedad intercurrente, cirugía o estrés. Las manifestaciones clínicas consisten en anorexia, vómitos, diarrea, postración, dolor abdominal, hipotermia, a veces hipertermia, hipotensión arterial, *shock*, convulsiones, movimientos coreicos, coma y muerte. Los exámenes que orientan el diagnóstico son hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia, linfocitosis y eosinofilia. La insuficiencia suprarrenal aguda puede ser desencadenada por sepsis, traumatismos o cirugía. Se puede originar por destrucción aguda hemorrágica de ambas glándulas suprarrenales. En niños se ve asociada a septicemia por *Pseudomonas* o meningococo (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), *H. Influenzae* tipo B o neumococo. En los adultos, las enfermedades hemorrágicas o el tratamiento anticoagulante pueden ocasionar hemorragia de las suprarrenales bilateral. La hemorragia bilateral puede presentarse en el recién nacido por trauma durante el parto, así como en el embarazo. También puede ocurrir hemorragia en la trombosis idiopática de la vena suprarrenal y como complicación de una venografía. Puede ocurrir en pacientes que tienen una reserva suprarrenal disminuida debido a medicamentos que inhiban la síntesis de esteroides como el ketoconazol, o que incrementan el metabolismo esteroideo por aumento de la inducción microsomal hepática como la rifampicina, la fenitoína y el fenobarbital. Debe descartarse una insuficiencia suprarrenal en el paciente crítico, en choque que no responde a la administración de fluidos y catecolaminas, particularmente, si presenta hallazgos clínicos de insuficiencia suprarrenal crónica. Otros síntomas son náuseas, vómitos y dolor abdominal, en estos casos debe plantearse insuficiencia suprarrenal espontánea por hemorragia o trombosis de la glándula. La hiponatremia importante produce delirio, coma y convulsiones, especialmente con niveles de sodio sérico inferiores a 120 mEq/L, y pobre respuesta al tratamiento con soluciones salinas, si no se inicia reemplazo con glucocorticoides. Algunos pacientes que estaban recibiendo tratamiento con corticoesteroides pueden no presentar hipotensión o deshidratación debido a la preservación de la secreción mineralocorticoide.

## HIPOALDOSTERONISMO PRIMARIO (AISLADO)

Es una enfermedad que se caracteriza por un defecto en la producción de mineralocorticoides con biosíntesis intacta de los glucocorticoides. Existen dos tipos de hipoaldosteronismo:

1. **Hipoaldosteronismo hiperreninémico.** Se debe a una lesión estructural y enzimática de la zona glomerular de las suprarrenales, asociado a una exagerada producción de renina a nivel del aparato yuxtaglomerular; como sucede en la enfermedad de Addison.
2. **Hipoaldosteronismo hiporreninémico.** Por lo general la insuficiencia suprarrenal es leve o de mediana intensidad, cursa con hiperpotasemia y los valores de cortisol son normales en la sangre. Se observa en la nefropatía diabética, nefritis intersticial, glomeruloesclerosis, nefropatía por ácido úrico, intoxicación por plomo y antiinflamatorios no esteroideos, como la indometacina.

## TRATAMIENTO

El reconocimiento temprano es crítico para el manejo de la insuficiencia suprarrenal. La crisis de Addison es una emergencia endocrina grave; se requiere reconocimiento urgente y tratamiento inmediato. Se debe tener en cuenta que si no se reconoce y trata, la crisis suprarrenal puede ser fatal. La evaluación de laboratorio confirmatoria no debe retrasar el tratamiento.

**Fase aguda.** Los pacientes con una crisis suprarrenal requieren lo siguiente:

- Reanimación con líquidos para restaurar el volumen intravascular con solución salina intravenosa.
- Solución glucosada para corregir la hipoglucemia.
- Corrección del déficit hormonal, tanto de glucocorticoides como de mineralocorticoides.

El tratamiento hormonal inmediato es la administración de hidrocortisona la cual es de elección por su actividad glucocorticoide y mineralocorticoide. La dosis inicial para la crisis suprarrenal es de 100 mg IV en bolo, seguida de 50 a 100 mg IV cada 6 horas durante 24 horas. En niños, la dosis es de 50 mg/m<sup>2</sup> (máximo 100 mg) en bolo IV, seguida de 50 a 100 mg/m<sup>2</sup>. Dado que esta dosis tiene una actividad mineralocorticoide significativa, los mineralocorticoides como la fludrocortisona no son necesarios durante la fase aguda. Se puede considerar un bolo de dexametasona 4 mg IV cuando se requiere la administración emergente de glucocorticoides y es menos probable que interfiera con los análisis de cortisol sérico; es de acción prolongada y no interfiere con los ensayos bioquímicos de producción endógena de glucocorticoides. La dexametasona y prednisona tienen poca o ninguna actividad mineralocorticoide. El reemplazo inicial de líquidos es en bolos de 500 mL de solución salina normal al 0,9%, seguido de glucosa al 5% en solución salina isotónica. La hipoglucemia debe tratarse con prontitud.

**Fase de mantenimiento.** Generalmente se requiere tratamiento de por vida con reemplazo hormonal. La terapia de mantenimiento tiene como objetivo proporcionar una dosis para mantener un nivel fisiológico de glucocorticoides y mineralocorticoides. Las dosis habituales son las siguientes:

**Glucocorticoides.** La hidrocortisona 5 a 25 mg/día VO (se puede dividir en 2 o 3 tomas). Prednisona 3 a 5 mg/día VO. Las dosis deben ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica y la

normalización de las alteraciones electrolíticas. Para minimizar los efectos adversos, la dosis debe ajustarse a la más baja posible que controle los síntomas; y asegurarse que el paciente esté clínicamente bien. El nivel de renina plasmática también se puede utilizar para ajustar la dosis. Los niveles séricos de ACTH pueden variar significativamente y no se usan para ajustar la dosis. Es importante considerar los medicamentos que recibe el paciente al decidir la dosis de glucocorticoides. Por ej., ciertos medicamentos como la rifampicina pueden aumentar el metabolismo de los glucocorticoides hepáticos e inactivar el cortisol. La dexametasona no es una opción adecuada para el mantenimiento; la titulación de la dosis es difícil y aumenta el riesgo del efecto Cushing.

**Mineralocorticoides.** La fludrocortisona debe administrarse en una dosis suficiente para mantener el nivel de renina plasmática en el rango de referencia; la dosis es de 0,05 a 0,2 mg VO al día. Una actividad de renina plasmática elevada indica que se requiere una dosis más alta de fludrocortisona. La dosis de mineralocorticoides debe adaptarse al grado de estrés. Además, identificar y tratar las causas subyacentes, como la sepsis, poscirugía, traumatismos, entre otros; que son fundamentales para obtener un resultado óptimo. También se debe tratar las condiciones asociadas.

### Consideraciones del tratamiento

- En pacientes con enfermedad de Addison, la secreción de glucocorticoides no aumenta durante el estrés. Por lo tanto, ante la presencia de fiebre, infección u otras enfermedades agudas, se debe aumentar la dosis de hidrocortisona para compensar una posible respuesta de estrés, en general, una dosis de estrés habitual es 2 a 3 veces la dosis diaria de mantenimiento.
- Los pacientes que toman rifampicina requieren una dosis mayor de hidrocortisona, ya que esta aumenta el aclaramiento de hidrocortisona.
- La hormona tiroidea puede aumentar el aclaramiento hepático de cortisol; esto puede precipitar una crisis suprarrenal. El reemplazo de glucocorticoides puede potencialmente normalizar la hormona estimulante de la tiroides.
- En pacientes con diabetes insípida concomitante, la terapia con corticoesteroides puede agravar la diabetes insípida. Se requiere cortisol para la eliminación de agua libre y la deficiencia de cortisol puede prevenir la poliuria.
- El embarazo, particularmente durante el tercer trimestre, aumenta los requerimientos de corticoesteroides.

**Insuficiencia suprarrenal crónica secundaria.** Se trata igual a la enfermedad de Addison, pero no se indican mineralocorticoides porque no existe alteración en la secreción de la aldosterona. Sin embargo, y como frecuentemente existe un daño global de la hipófisis, es necesario corregir el déficit de las otras hormonas hipofisarias tróficas como las gonadotropinas y TSH; en la práctica se hace con estrógenos y progestágenos en la mujer, andrógenos en los hombres y levotiroxina para ambos. Sin embargo, cuando se desee la ovulación es necesario emplear gonadotropinas. No debe corregirse el déficit tiroideo secundario con tiroxina hasta que el paciente no haya sido compensado de su carencia esteroidea.

**Insuficiencia corticosuprarrenal aguda (crisis adrenal aguda).** El tratamiento debe ser iniciado mientras se confirme bioquímicamente la insuficiencia adrenal o se hagan investigaciones para precisar la causa.

**Síndrome adrenogenital (déficit congénito de cortisol y excesiva producción de andrógenos).** Es necesario corregir la carencia de cortisol e inhibir la exagerada secreción de ACTH. En este caso la prednisona se usa de manera inversa, se administra la mayor dosis en la tarde para suprimir el pico de ACTH que se presenta en las horas de la tarde-noche, con el objetivo de suprimir su efecto de hiperplasia sobre las suprarrenales. La dexametasona puede emplearse a dosis equivalentes (5 mg de prednisona equivalen a 0,75 mg de dexametasona). Los corticoesteroides controlan la producción excesiva de prehormonas androgénicas y a la vez mejoran las gonadotropinas que están inhibidas. El tratamiento sustitutivo debe ser administrado de por vida, siempre evaluando la dosis para evitar el Cushing yatrogénico por el exceso de corticoesteroide o el hiperandrogenismo por déficit del mismo y falta de supresión de la hipersecreción de ACTH. El acetato de ciproterona, un antagonista de la testosterona, se puede usar como medicación complementaria. Cuando existe un déficit de la aldosterona como en el bloqueo de la *21-hidroxilasa*, se indica la fludrocortisona, 0,05 a 0,1 mg VO diarios, y se añade sal a la dieta. Las ambigüedades genitales se corrigen con cirugía plástica en base al cariotipo, el sexo adjudicado al paciente y su edad al ser diagnosticado.

**Insuficiencia suprarrenal crónica yatrogénica.** Todo paciente que recibe corticoesteroides por tiempo prolongado es conveniente reducirle progresivamente la dosis. No existe consenso sobre el mejor método para la disminuir y discontinuar los corticoesteroides, sin embargo, siempre se hace énfasis en la importancia de la lentitud, dado el riesgo de precipitar una insuficiencia suprarrenal aguda yatrogénica. Se debe iniciar el esquema de disminución, tan pronto como las manifestaciones de la enfermedad que motivó su uso se encuentren razonablemente bien controladas. Se procede a administrar la dosis en una sola toma diaria, entre las 7 a 8 a.m. Si ha recibido diariamente dosis altas se recomienda disminuirla gradualmente, por lo general, 5 mg cada 5-7 días hasta alcanzar una dosis diaria de 20 mg; una vez alcanzada esta se procede a usar la medicación en día alternos. El esquema más utilizado consiste en aumentar 5 mg la dosis de prednisona un día y disminuir 5 mg el día alterno hasta que el paciente tome la dosis total de prednisona correspondiente a 48 horas en un solo día y no tomar el medicamento el día alterno. Se debe tener en cuenta que el paciente puede tener cierto aumento del dolor o malestar el día que no toma el corticoesteroide, pero se puede atenuar con tratamiento sintomático según el caso. Si el paciente tolera el uso de corticoesteroide en días alternos por un período de un mes o más, tiene muchas probabilidades de dejar de usar el medicamento. Para eso se va disminuyendo progresivamente; por ej., la dosis de prednisona a 5 mg cada una a dos semanas hasta llegar a la dosis de 5 mg interdiaria, momento en el cual se suspende totalmente.

Un paciente que recibe corticoesteroides a dosis farmacológicas aproximadamente durante 1 mes, va a requerir de 5 a 10 días, posterior al cese del tratamiento, para recuperar la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. En períodos mayores de un mes de tratamiento puede afirmarse que el paciente es portador de una insuficiencia suprarrenal relativa que puede prolongarse por más de un año después del cese del tratamiento, por lo que debe recibir

corticoesteroides de reemplazo durante la insuficiencia suprarrenal en situaciones de estrés como infecciones, traumatismos, intervenciones quirúrgicas y extracciones dentarias. Varios estudios han evidenciado que no se presentan eventos adversos si los pacientes mantenían las dosis habituales de glucocorticoides durante el período perioperatorio. Pero se recomienda que en caso de procesos febriles agudos y procedimientos quirúrgicos menores se doble la dosis habitual de corticoesteroides durante tres días. En casos de politraumatismos o cirugía mayor se recomienda administrar hidrocortisona 50 mg IV, cada 6 horas, por un período de tres días. El riesgo de usar estas altas dosis de glucocorticoides por corto tiempo es mínimo y la dosis puede disminuirse rápidamente una vez que pase el evento estresante (20% a 30% diariamente).

**Hipoaldosteronismo aislado.** El tratamiento consiste en suministrar la fludrocortisona, en dosis superiores a las fisiológicas, 0,1-0,15 mg VO diaria por tiempo prolongado, con lo que se obtiene una mejoría de la hiperpotasemia y de la acidosis metabólica.

## Bibliografía

- An Barthel A, Benker G, Berens K, Diederich S, et al. Update on Addison's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Feb; 127(2-03): 165-175.
- Arlt W. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003; 361: 1881.
- Baschetti R. Chronic fatigue syndrome: a form of Addison's disease. *J Intern Med*. 2000; 247: 737-739.
- Bornstein S. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2328-39.
- Debono M, Price JN, Ross RJ. Novel strategies for hydrocortisone replacement. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23: 221-232.
- Dorin R. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann intern Med*. 2003; 139: 194-198.
- Gupta S, Ansari MAM, Gupta AK, Chaudhary P, et al. Current approach for diagnosis and treatment of adrenal tuberculosis—our experience and review of literature. *Surg J (NY)*. 2022 Mar 3; 8(1): e92-e97.
- Joint Working Group. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(9): 4048-4053.
- Kumar R, Wassif WS. Adrenal insufficiency. *J Clin Pathol*. 2022 Jul; 75(7): 435-442.
- Munir S, Quintanilla-Rodríguez BS, Waseem M. Addison Disease. *Statpearls de estadísticas*. Jan 9 2022.
- Røyrvik EC, Husebye ES. The genetics of autoimmune Addison disease: past, present and future. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Jul; 18(7): 399-412.
- Rushworth RL, Chrisp GL, Bownes S, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crises in adolescents and young adults. *Endocrine*. 2022 Jun; 77(1): 1-10.
- Trapp C, Speicer PW, Oberfield SE. Congenital adrenal hiperplasia: an update in children. *Curr Opin Endocrinol Obes*. 2011; 18(3): 166-170.



## CAPÍTULO 50

# DIABETES INSÍPIDA

LILIANA TORRES-ROA, JOSÉ AGUSTÍN CARABALLO-SIERRA

### INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida o “poliuria sin azúcar”, se caracteriza por una diuresis mayor de 3 litros/24 horas y densidad urinaria menor de 300 mOsm/L de agua. Se debe a un defecto parcial o total de la hormona antidiurética (HAD); también llamada arginina-vasopresina (AVP), por alteración de los sitios de producción (hipotálamo) o de la neurohipófisis denominada diabetes insípida neurohipofisaria o central; para diferenciarla de la nefrogénica o periférica, donde la alteración radica en el sitio de acción de la AVP (receptores V2) en el túbulo contorneado distal (TCD), con una respuesta parcial o total a la acción de esta hormona. Cualquiera que sea la causa se produce una marcada reducción de la concentración de la orina por falla en la reabsorción del agua y, en consecuencia, una diuresis que oscila entre 3 y 20 litros diarios (3 a 10 veces más de lo normal). En la diabetes insípida nefrogénica, la poliuria no suele sobrepasar de 5 litros diarios. Otras dos formas de diabetes insípida son la gestacional y la polidipsia primaria (ingesta excesiva de agua); ambas son causadas por una disminución de los mecanismos de osmorregulación con discreta disminución de la AVP; y no resultan de un defecto en la neurohipófisis o los riñones.

**Diabetes insípida central neurohipofisaria.** Es idiopática en el 30% de los casos; en un número escaso es de origen genético: 10% herencia autosómica dominante por defecto del gen AVP-NP2 en el cromosoma 20p13; formas autosómicas recesivas por defectos en el gen AVP-NP2 (AVP neurofisisina), así como en el gen WFS1, y otra ligada al cromosoma X que aún no se ha identificado un defecto genético específico. Sin embargo, esta diabetes generalmente es secundaria a trastornos adquiridos: traumatismos craneoencefálicos 16% o intervenciones quirúrgicas sobre la hipófisis 20%; tumores malignos o benignos 25%: linfomas, craneofaringioma, pinealomas, metástasis, quistes, granulomas y tesarismosis; infecciosas: encefalitis, meningitis y tuberculosis; inflamatorias: sarcoidosis e histiocitosis; degenerativas, por defecto en la irrigación sanguínea y, finalmente, por medicamentos como la difenilhidantoína, que inhibe la secreción de AVP.

**Diabetes insípida nefrogénica.** Puede ser congénita, en varones, ligada al cromosoma X por mutaciones del gen del receptor V2 o del gen AQP2 de la AVP que dan como resultado defectos en la absorción de agua en los TCD y colectores de la nefrona. Puede ser adquirida: enfermedad renal crónica, pielonefritis crónica, riñones poliquísticos, hipopotasemia marcada, hipercalce-

mia, necrosis papilar, nefropatías medulares, mieloma múltiple, amiloidosis y medicamentos como el carbonato de litio, demeclociclina, metoxiflurano y AINE. Otros medicamentos que pueden reducir la capacidad de concentración urinaria incluyen los siguientes: anfotericina B, cidofovir, didanosina, foscarnet, ofloxacina y orlistat.

La diabetes insípida es poco común en los EE. UU., con una prevalencia de 3 casos por 100.000 habitantes. No existen diferencias significativas relacionadas con el sexo en la diabetes insípida (central o nefrogénica), con una prevalencia igual en hombres y mujeres. Del mismo modo, no se han encontrado diferencias significativas en la prevalencia entre grupos étnicos. Tanto en la diabetes insípida central como en la nefrogénica, las causas hereditarias representan aproximadamente el 1%-2% de todos los casos. Se ha citado una incidencia de alrededor de 1 en 20 millones de nacimientos con diabetes insípida nefrogénica, causada por mutaciones en AQP2.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad se caracteriza por una poliuria importante que va desde 3 a 20 litros diarios, nicturia y enuresis en los niños. La polidipsia es incontrolable y la suspensión de líquidos no suprime la poliuria, que permanece hasta llevar al paciente a la deshidratación grave con fiebre, delirio y colapso circulatorio. Otro síntoma importante es el estreñimiento pertinaz. El diagnóstico diferencial debe ser hecho con otras enfermedades que produzcan poliuria y polidipsia: diabetes mellitus, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, hipoaldosteronismo, uso de diuréticos y la polidipsia de origen psicógeno.

## DIAGNÓSTICO

1. **Densidad urinaria:** persistentemente baja, de 1.001 a 1.005 (VR= 1.001 a 1.030).
2. **Osmolaridad de la orina:** menor de 200 (VR= 700 a 1400 mOsm/L de agua).
3. **Osmolaridad del plasma:** > de 310 a 320 mOsm/L (VR= 285-295 mOsm/L de agua).
4. **TC y RM de cráneo:** para descartar lesiones o malformaciones de la región hipotámico-hipofisaria.
5. **Prueba de privación de agua.** Se debe hacer con el paciente hospitalizado, vigilancia estricta para no permitir el consumo de agua y evitar el colapso por deshidratación importante. Se recomienda seguir los siguientes pasos:
  - Medir el volumen y densidad urinaria, preferiblemente cada hora; además la osmolaridad del plasma y orina y el sodio sérico.
  - Pesar al paciente cada hora.
  - A las 3 horas, administrar desmopresina o DDAVP (1-desamino-8-D-arginina-vasopresina) 0,3 µg/kg SC o IV y medir nuevamente (a la hora) los valores de osmolaridad en la orina y el plasma. Para precisar la respuesta de la vasopresina a esta prueba se recomienda medir los niveles plasmáticos de AVP antes y después de la privación de agua. La prueba tiene valor si el peso del paciente desciende un 2% (aproximadamente 1,35 a 2,25 kg en 3 horas) y si hay cambios de la osmolaridad plasmática y urinaria en un 30%. Se debe suspender la prueba si hay pérdida de peso corporal mayor del 3%. Los resultados que se pueden obtener son los siguientes:

**Personas normales.** La poliuria disminuye, la densidad urinaria se eleva a valores de 1.018 a 1.020, la osmolaridad urinaria aumenta entre 900 y 1.200 mOsm/L y la del plasma se mantiene entre 280 y 290 mOsm/L. Con la administración de desmopresina no se producen cambios trascendentales en estas cifras.

**Diabetes insípida neurohipofisaria.** Con la privación de agua, la densidad urinaria permanece por debajo de 1.010, no aumenta la osmolaridad urinaria, raras veces supera los 200 mOsm/L y la osmolaridad del plasma puede llegar hasta 320 mosmol/kg con manifestaciones de una encefalopatía hipertónica. Cuando la afección es parcial, la osmolaridad urinaria no es tan baja, pero nunca alcanza valores similares a los de las personas normales, aunque pueden llegar a 500 mOsm/L. Al inyectar a estos pacientes desmopresina disminuye la poliuria; la densidad y la osmolaridad urinaria aumentan en forma notable (entre 1.015 y 1.018 y, sobre 300 mOsm/L respectivamente) y la osmolaridad del plasma desciende a valores cerca de lo normal.

**Diabetes insípida nefrogénica.** Durante la privación de agua no disminuye la poliuria, la densidad urinaria permanece por debajo de 1.010, la osmolaridad entre 100 y 200 mOsm/L, y la osmolaridad plasmática entre 310 y 320 mOsm/L. Con la inyección de desmopresina no se producen cambios sustanciales en estos parámetros.

**Polidipsia psicógena.** Cuando es de larga data pueden producirse alteraciones funcionales en el gradiente osmótico medular renal y cierto grado de supresión de la liberación de la vasopresina, con osmolaridad plasmática normal o ligeramente disminuida y orinas muy diluidas. Al someter estas personas a la prueba de la supresión de agua, los valores plasmáticos de vasopresina pueden aumentar a cifras normales, pero la osmolaridad de la orina permanece temporalmente subnormal y se elevan con la inyección de desmopresina.

Winzeler et al., determinó que la medición de la copeptina plasmática (componente C-terminal de la pre-pro-HAD) al inicio y después de la estimulación con desmopresina es una manera para diferenciar la diabetes insípida de la polidipsia primaria. En adultos sanos y pacientes con polidipsia primaria, la estimulación con desmopresina resultó en un aumento de las concentraciones de copeptina desde un 5,2 pM y 3,6 pM, respectivamente, hasta un máximo de 9,8 pM y 7,9 pM, respectivamente. Sin embargo, en pacientes con diabetes insípida central, la concentración aumentó de 2,1 pM a un máximo de solo 2,5 pM. Utilizando un punto de corte de 3,8 pM de copeptina a los 60 minutos, la prueba de estimulación alcanzó una precisión óptima del 93%, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 92%.

## TRATAMIENTO

**Reposición de líquidos.** La mayoría de los pacientes con diabetes insípida pueden tomar suficiente líquido para reponer las pérdidas de orina. Cuando la ingesta oral es inadecuada y hay hipernatremia, se debe reponer las pérdidas con solución de dextrosa al 5% o solución intravenosa hipoosmolar con respecto al suero del paciente. No administrar agua estéril sin dextrosa por vía intravenosa, ya que puede causar hemólisis.

Para evitar la hiperglucemia, la sobrecarga de volumen y la corrección excesivamente rápida de la hipernatremia, la reposición de líquidos debe administrarse a una velocidad no superior

a 500-750 mL/h. Una buena regla general es reducir el sodio sérico en 0,5 mEq/L (0,5 mmol/kg) cada hora. El déficit de agua se puede calcular sobre la base de la suposición, de que el agua corporal es aproximadamente el 60% del peso corporal.

El tratamiento de la diabetes insípida varía según el tipo de trastorno. En la central y en la mayoría de los casos de diabetes insípida gestacional, el problema principal es una deficiencia de la AVP y por lo tanto, el reemplazo fisiológico con desmopresina suele ser eficaz. Se puede utilizar un fármaco no hormonal si la respuesta es incompleta o no se dispone de la desmopresina. La desmopresina no es efectiva en el tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica o la polidipsia primaria y los fármacos no hormonales suelen ser más eficaces para la diabetes insípida nefrogénica.

## Tratamiento de la diabetes insípida central

**Desmopresina acetato.** Posee mayor acción antidiurética, menos efectos secundarios y es de acción prolongada. Su acción comienza a los 30-60 minutos y dura 12 a 24 horas. La dosis del *spray* nasal es de 10 a 20 µg cada 8-12 horas; por vía oral oscila entre 100-400 µg VO dos o tres veces diarias y por vía SC 1-2 µg una o dos veces diarias.

**Pitresina acuosa (AVP).** Sólo se usa como prueba diagnóstica o en traumatismos craneoencefálicos y cirugía de hipófisis; particularmente cuando la poliuria es notable. La dosis es de 0,5 a 2 U IV c/4 a 6 horas o 5 a 10 U IM c/4 horas.

**Hidroclorotiazida.** Reduce la poliuria en pacientes con diabetes insípida, tanto de origen central como nefrogénica. El diurético, al producir la depleción del volumen extracelular, reduce el índice de filtración glomerular y aumenta la reabsorción tubular de agua con la consiguiente reducción del volumen de orina. Cuando se indica, debe acompañarse de una dieta hiposódica porque el exceso de sal disminuye su acción. Tiene como efectos secundarios, hipopotasemia e hiperuricemia. La dosis de hidroclorotiazida es de 50 a 100 mg VO diarios; se puede asociar la amilorida como ahorrador de potasio a la dosis de 5 a 30 mg VO diarios.

**Clorpropamida.** Sulfonilurea, que estimula la *adenilciclasa* de la médula renal e inhibe la prostaglandina-sintetasa y la *fosfodiesterasa* renal, lo cual se traduce en un aumento de la acción de AVP y la reabsorción de agua en el TCD; además estimula la producción de AVP. Puede producir hipoglucemia e hiponatremia y, obviamente, es solo efectiva en la diabetes insípida de origen central incompleta. Se puede asociar la hidroclorotiazida y el clofibrato. La dosis de este último es de 125 a 500 mg VO diarios, la acción comienza a las 24 horas y su máximo efecto a los 3 días.

**Clofibrato.** Es un hipolipemiante con efecto antidiurético que estimula la liberación residual de la AVP, por lo que es efectivo en la diabetes insípida central incompleta. Puede producir miositis, síntomas gastrointestinales y elevación de enzimas hepáticas. La dosis es de 500 mg VO cada 12 horas.

**Carbamazepina.** Se usa en la diabetes insípida central incompleta; su acción es semejante al clofibrato; puede producir alteraciones dermatológicas y hematológicas. Se puede combinar con la clorpropamida y la hidroclorotiazida. La dosis es de 200 mg VO cada 12 horas.

**Indometacina.** En el túbulo colector renal, las prostaglandinas inhiben el efecto hidrosmótico de la AVP; por lo tanto, el bloqueo de la acción de prostaglandinas por intermedio de la indometacina mejora la habilidad de la hormona para concentrar la orina. Puede combinarse con la hidroclorotiazida y la desmopresina en la diabetes insípida nefrogénica.

### **Tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica**

En la diabetes insípida nefrogénica idiopática o familiar, cuando la poliuria y polidipsia son muy marcadas, la sintomatología mejora con la restricción moderada de proteínas y sodio en la dieta; además, se puede asociar la hidroclorotiazida. Cuando es debida a hipopotasemia, hipercalcemia o al uso de medicamentos es necesario controlar esas causas. En pacientes deprimidos, en los cuales no se les puede suspender el litio, debe evitarse la hidroclorotiazida, ya que aumenta la toxicidad del litio y potencia la pérdida de potasio; de tal manera que estos casos deben manejarse solo con amilorida, restricción de proteínas y sodio, así como libre ingestión de agua.

### **Bibliografía**

- Christ-Crain M. Diabetes insipidus: new concepts for diagnosis. *Neuroendocrinology*. 2020; 110(9-10): 859-867. doi: 10.1159/000505548. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31986514.
- Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus—diagnosis and management. *Horm Res Paediatr*. 2012; 77(2): 69-84.
- Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Jan; 90(1): 23-30. doi: 10.1111/cen.13866. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30269342 Review.
- Hadjizacharia P, Beale EO, Inaba K, Chan LS, Demetriades D. Acute diabetes insipidus in severe head injury: a prospective study. *J Am Coll Surg*. 2008; 207(4): 477-84.
- Kavanagh C, Uy NS. Genetics of diabetes insipidus. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Feb; 66(1): 227-234. doi: 10.1016/j.pcl.2018.09.006.
- Melmed S. Pituitary physiology and diagnostic evaluation In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2011.
- Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Nephrogenic diabetes insipidus. An update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020 Sep; 49(3): 517-531. doi: 10.1016/j.ecl.2020.05.012. Epub 2020 Jul 15.
- Scherthaner-Reiter MH, Stratakis CA, Luger A. Genetics of diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Jun; 46(2): 305-334. doi: 10.1016/j.ecl.2017.01.002. Epub 2017 Feb 28.
- Shapiro M, Weiss JP. Diabetes insipidus: a review. *J Diabetes Metab*. 2012; S:8-12.
- Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet*. 2019; 394 (10198): 587-95.

## CAPÍTULO 51

# OBESIDAD

ELÍAS MIGUEL CHUKI-RIVAS

### INTRODUCCIÓN

La obesidad consiste en un aumento del peso corporal a expensas del tejido graso, como consecuencia de un balance energético positivo. La etiopatogenia de la obesidad esta conformada por dos componentes: el genético (20%-80%), y el asociado a factores conductuales del medio ambiente o epigenética. La OMS incluye la obesidad entre los 10 riesgos principales para la salud y desde 1975 se ha triplicado en el mundo. Según la OMS en 2016, más de 1.900 millones (31% de la población general) de adultos mayores de 18 años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos, más de 340 millones niños y adolescentes (de 5 a 19 años); y 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso u obesidad. La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad cobran más vidas de personas que la desnutrición.

Los cambios en los hábitos alimentarios de cómo actualmente la población mundial ha modificado la calidad, cantidad, y el tipo de alimento (orgánico o inducido genéticamente) repercuten en la biología humana. Hay preferencia por la comida dulce y rica en grasas insaturadas, de fácil preparación y bajo costo; aunado a una alteración en el mecanismo de hambre/saciedad, que generalmente induce a consumir más calorías de las necesarias. Además, la facilidad y comodidad del desplazamiento, dada por los diferentes medios de transporte poblacional y domiciliario que conllevan a una vida cómoda y sedentaria.

Antes la obesidad era prevalente en poblaciones urbanas de altos ingresos, pero poco a poco se ha incrementando en las poblaciones de menos recursos. Por otro lado, la migración poblacional de las zonas rurales a las grandes urbes ha traído como consecuencia el abandono de las dietas tradicionales rica en frutas y verduras, para adoptar una alimentación hipercalórica, rica en carbohidratos refinados y grasas insaturadas; además, este grupo poblacional tiene menores oportunidades para la actividad física recreacional.

Hay una relación estrecha entre la aparición de obesidad con el bajo costo de los alimentos de elevado nivel calórico y bajo valor nutricional. Caloría por caloría los alimentos procesados como cereales y azúcares refinados, así como grasas de origen animal o vegetal resultan en una atractiva fuente calórica de bajo costo; contrastando con los alimentos sanos de alto nivel nutricional y elevado costo monetario. Mientras que los alimentos grasos y carbohidratos cuestan tan solo 30% más con respecto a 20 años previos, el precio de los productos frescos y nutritivos se ha incrementado hasta un 100%.

En general, se ha encontrado una relación inversa entre el estado socioeconómico y la prevalencia de obesidad, aunque este fenómeno es más pronunciado en las mujeres. En el estudio del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de Estados Unidos, se ha observado que los individuos que se encuentran por debajo de la línea de pobreza extrema tienen una mayor prevalencia de obesidad; sin embargo, la abundancia económica también trae como consecuencia un estilo de vida que favorece el desarrollo de obesidad; en conclusión, la obesidad no es exclusiva de la pobreza. La familia juega un papel fundamental en los hábitos y el tipo de alimentación; la manera como el individuo consume sus alimentos durante la infancia y adolescencia, será transmitido como un aprendizaje conductual de padres a hijos; cuando estos conformen su futura familia prepararán sus menús de forma semejante.

El número de células adiposas (adipocitos) puede aumentar (hiperplasia) 3 a 5 veces cuando la obesidad se presenta en la niñez y adolescencia. Por el contrario, cuando se desarrolla en el adulto ocurre agrandamiento (hipertrofia) de las células adiposas, las cuales se adaptan para almacenar ácidos grasos bajo la forma de triglicéridos; a esta se le denomina “obesidad hipertrófica”, caracterizada por una distribución central o androide del tejido adiposo. Desde el punto de vista fisiopatológico existen dos tipos de tejido adiposo: el blanco y el pardo o marrón WAT y BAT respectivamente (siglas en inglés).

**Tejido adiposo blanco.** Este tejido adiposo se encuentra en dos compartimientos: el subcutáneo y el visceral; el cual se comporta como un órgano endocrino y metabólico; secreta hormonas y *citocinas proinflamatorias* particularmente (TNF- $\alpha$ , interleucinas (IL1-6-18) y PCR, capaces de inhibir la acción de la insulina. Esta resistencia a la insulina facilita el flujo de ácidos grasos del tejido adiposo al hígado y activa la síntesis hepática de triglicéridos, VLDL y apolipoproteína B, lo que facilita el depósito ectópico de grasa en el hígado y el músculo.

En el paciente obeso el aumento de la grasa visceral del abdomen provoca un estado proinflamatorio y profibrogénico crónico que se desencadena por liberación de diferentes péptidos, conocidos como adipocinas que incluyen la leptina, adiponectina y resistina; sin embargo, la producción de adiponectina, que potencia la sensibilidad a la insulina y es antiinflamatoria, está disminuida. Además, en la obesidad aumentan factores protrombóticos como el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), el angiotensinógeno que contribuye a regular la tensión arterial y, la resistina que aumenta la resistencia a la insulina. En estos pacientes los niveles permanentemente elevados de leptina acaban condicionando una resistencia a esta hormona a nivel del hipotálamo y, pierde su efecto reductor del apetito (saciedad); además, el aumento de esta desencadena una respuesta proinflamatoria y profibrogénica.

**Tejido adiposo pardo o marrón.** Este tejido participa en la regulación del metabolismo y en la termogénesis; en el adulto representa 1% de la masa corporal y está distribuida en la región axilar, subescapular, interescapular, intercostal, cervical e inguinal. Las adipocinas y la función del tejido adiposo pardo también permiten explicar las vías de inflamación involucrados en la génesis de la obesidad y constituyen futuros blancos terapéuticos. Los adipocitos de la grasa visceral son más sensibles a la lipólisis mediada por catecolaminas en comparación con los adipocitos de la grasa subcutánea. En resumen:

1. La obesidad se puede considerar una condición proinflamatoria y protrombótica.



2. El TNF- $\alpha$ , las interleucinas (IL1-6-18) y PCR son citocinas proinflamatorias que aumentan la resistencia a la insulina.
3. La adiponectina favorece la acción de la insulina y tiene un efecto antiinflamatorio.
4. La leptina es una hormona que favorece la acción de la insulina y disminuye el apetito (genera saciedad).
5. La resistina es una hormona que se secreta en el tejido adiposo visceral, interfiere con la acción de la insulina y, por consiguiente, en la resistencia a la misma.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La obesidad conforma uno de los elementos pivotes del llamado *síndrome metabólico*, conocido con otras denominaciones, como: síndrome de resistencia a la insulina, síndrome plurimetabólico, síndrome dismetabólico cardiovascular, cuarteto de la muerte y el confirmado más reciente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), síndrome metabólico. Algunos autores sitúan la importancia clínica y epidemiológica de este síndrome como un precursor identificable y corregible de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular; para otros representa una entidad definida con fisiopatología propia y por ende, con necesidades diferentes en pautas de tratamiento y abordaje con respecto a las enfermedades aisladas que lo conforman.

El Programa Nacional de Educación sobre Colesterol, a través del Panel de Expertos sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos (NCEP ATP IV) retoma la definición de síndrome metabólico y considera los valores de HDL y triglicéridos como componentes separados con propiedades aterogénicas en lugar de englobarlos como dislipidemias como un único componente. En el año 2014, representantes de la *International Diabetes Federation (IDF)* y de *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)* -Guías del ATP IV unificaron criterios con respecto al síndrome metabólico. Esta unificación de criterios fue publicada bajo el título de *Harmonizing the Metabolic Syndrome* (Armonización del Síndrome Metabólico), donde se consideró al perímetro abdominal como uno más de los componentes diagnósticos de este síndrome, no siendo prioridad su presencia para el diagnóstico. Este consenso contempla la población y el país específico para la definición del corte del perímetro abdominal (**TABLA 65**).

**TABLA 65.** Criterios diagnósticos del síndrome metabólico. Adaptado de *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2014.

| CRITERIO                                       | DEFINICIÓN ARMONIZADA  |
|--|--|
| <b>Número de factores de riesgo requeridos</b> | <b>Tres o más de los siguientes criterios</b>                                    |
| Obesidad                                       | Circunferencia de cintura<br>Valoración étnica y geográfica                      |
| Dislipidemia                                   | HDL-C: <40 mg/dL<br>Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dL o pacientes bajo tratamiento  |
| Hiperglucemia                                  | Diabetes mellitus tipo 2<br>Glucemia en ayunas >100 o pacientes bajo tratamiento |
| Hipertensión arterial                          | $\geq$ 130/ $\geq$ 85 mm Hg o pacientes bajo tratamiento                         |

Los pacientes obesos generalmente no consultan por el sobrepeso; sino por razones estéticas, depresión, ansiedad y manifestaciones de las comorbilidades asociadas a la obesidad. Es importante averiguar antecedentes familiares de obesidad, cuáles son las expectativas del paciente y su grado de motivación y comorbilidades relacionadas con el sobrepeso. Las consecuencias de la obesidad y su riesgo relativo de problemas de salud (OMS, International Obesity Task Force) son las siguientes (TABLA 66).

**TABLA 66.** Consecuencias de la obesidad riesgo relativo de problemas de salud relacionados con la obesidad.

| Muy aumentado            | Moderadamente aumentado | Levemente aumentado         |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Colecistopatía litiásica | Hipertensión arterial   | Anormalidades hormonales    |
| Dislipidemia             | Osteoartritis           | Ovario poliquístico         |
| Insulinorresistencia/DM2 | Hiperuricemia y gota    | Alteración de la fertilidad |
| Apnea del sueño          | Depresión               | Dolores lumbares            |
| Cardiopatía isquémica    |                         | Carcinoma de la mama        |
| Enf. cerebrovascular     |                         | Carcinoma del endometrio    |
| Carcinoma del colon      |                         | Carcinoma de la próstata    |

**Diabetes mellitus tipo 2.** La obesidad está relacionada con los trastornos del metabolismo glucídico: alteración de la tolerancia a la glucosa, insulinorresistencia, hiperinsulinemia y la aparición de diabetes tipo 2; el 80% de los pacientes con diabetes tipo 2 se asocia con obesidad. De igual manera, el riesgo de desarrollar diabetes mellitus depende del grado y duración de la obesidad y la circunferencia abdominal. El mecanismo aunque no es bien conocido, se considera que interactúan varios factores como ácidos grasos libres, FNT- $\alpha$ , patrón de distribución de la grasa y anomalías genéticas.

**Índice de masa corporal.** Este índice y la ganancia de peso desde los 18 años contribuye a desarrollar factores de riesgo, fundamentalmente hipertensión arterial y dislipidemia; igualmente, es un predictor de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, cáncer, osteoartritis, diabetes mellitus, colecistopatía litiásica y riesgo de muerte. Un IMC entre 27-28 condiciona un riesgo relativo de 1,75 para enfermedad cerebrovascular, y si es de 32, un RR de 2,37. Un IMC >29 genera un riesgo relativo de 3,3 para enfermedad coronaria; y por cada aumento de 1 kg de peso corporal, el riesgo de enfermedad coronaria aumenta 1% a 1,5%.

**Hipertensión arterial.** Existe relación entre la hipertensión arterial y la obesidad. Se atribuye un RR de 3 para hipertensión en hombres con IMC  $\geq 30$  entre 20-75 años; sin embargo, es más notable (RR de 5,6) entre 24-45 años. Una circunferencia abdominal  $\geq 102$  cm en hombres y 88 cm en mujeres tiene un RR (mayor que la obesidad generalizada) para desarrollar hipertensión arterial, enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular izquierda, *cor pulmonale*, miocardiopatía asociada a la obesidad, aterosclerosis acelerada e hipertensión pulmonar asociada a la obesidad.

**Dislipidemia.** Se ha comprobado un RR de 2,1 de hipercolesterolemia en personas con sobrepeso entre 20-45 años de edad. El aumento de los triglicéridos y disminución de la HDL incrementan el riesgo de aterosclerosis.

**Cáncer.** Existe relación entre el aumento del IMC y el cáncer (mama, colon, endometrio, riñón, vesícula biliar, próstata, esófago, hígado, páncreas y cuello uterino). Se ha demostrado que los carcinomas de mama, colon y próstata en obesos son de peor pronóstico y con mayor porcentaje de metástasis, crecimiento tumoral, recurrencias y mortalidad.

**Enfermedad gastrointestinal.** Existe asociación entre obesidad y el reflujo gastroesofágico, hernia hiatal, esofagitis y retardo en el vaciamiento gástrico. Además, aumenta la incidencia de litiasis vesicular, hígado graso no alcohólico con aumento de las aminotransferasas; esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis hepática (7%-16%).

**Enfermedad pulmonar.** Los síndromes más vistos en los pacientes obesos son la apnea obstructiva del sueño y el síndrome de hipoventilación alveolar (síndrome de Pickwick); además una mayor predisposición a infecciones respiratorias y asma. La embolia pulmonar ocurre con más frecuencia en obesos debido a una disminución de la actividad física y al sedentarismo.

**Enfermedad musculoesquelética.** La osteoartritis de las rodillas y tobillos se asocia con traumas por exceso de peso. Ha sido demostrado que al disminuir un IMC de 2 kg/m<sup>2</sup> en 10 años disminuye la osteoartritis en un 50%.

**Complicaciones reproductivas.** En la obesidad existe mayor riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales, hipertensión arterial relacionada con el embarazo, macrosomía fetal y distocia pélvica. La infertilidad e hirsutismo son más comunes en obesos debido a la poca capacidad del tejido adiposo de aromatizar andrógenos a estradiol. El síndrome de ovarios poliquísticos se asocia a la obesidad y una pequeña pérdida de peso incrementa la fertilidad en estas pacientes.

**Otras complicaciones.** La obesidad grado III (IMC >40) está asociada a hiperuricemia y gota, várices en miembros inferiores, linfedema, úlceras de la piel, trombosis venosa profunda, depresión, reducción de la calidad de vida, más divorcios (hombres) o nunca se casan (mujeres). El obeso tiende a ser estigmatizado socialmente.

**Mortalidad.** En EE. UU. se atribuyen entre 280.000 y 325.000 muertes anualmente asociadas con la obesidad; más del 80% ocurre con IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. El riesgo de muerte es más elevado con un IMC ≥40, y para las mujeres en esta categoría, el riesgo de morir es de 2,5 veces más alto que el de las que se ubican en un rango de IMC más bajo. La mortalidad disminuye en mujeres que pierden 15% del peso; la pérdida de 5 a 9 kg en individuos obesos reduce en 20% la mortalidad por todas las causas, 40%-50% la mortalidad relacionada con cáncer y 30%-40% las muertes relacionadas con diabetes mellitus.

## DIAGNÓSTICO

Los criterios para el diagnóstico de la obesidad se logran con la aplicación de índices universalmente aceptados como el índice de obesidad, el índice de masa corporal (índice de Quetelet), el factor del índice de masa corporal, la contextura corporal y la circunferencia abdominal.

**Índice de obesidad.** Se hace mediante un compás calibrador que mide el grosor del pliegue cutáneo. En el hombre se examina por debajo de la escápula (la obesidad es leve si el espesor del pliegue es de 1,5 a 2 cm; mediana 2 a 2,5 cm y grave mayor de 2,5 cm). En las mujeres se mide en la parte posterior del brazo, por encima del codo (obesidad leve 2 a 2,5 cm; mediana 2,5 a 3 cm y grave mayor de 3 cm).

**Índice de masa corporal (IMC).** Este mide el grado de obesidad y sobrepeso, es universalmente aceptado y se puede correlacionar con la estatura y el peso del individuo. Se calcula con la siguiente fórmula:  $IMC = \text{peso en kg} / \text{talla}^2 \text{ en metros}$ . A mayor IMC, más riesgo de comorbilidades (TABLA 67).

**TABLA 67.** Índice de masa corporal (International Obesity Task Force-OMS).

| Clasificación      | IMC         | Riesgo de comorbilidad |
|--------------------|-------------|------------------------|
| Bajo peso          | <18,5       | Levemente aumentado    |
| Delgadez acentuada | <16         |                        |
| Delgadez moderada  | 16-16,99    |                        |
| Delgadez leve      | 17-18,49    |                        |
| Rango normal       | 18,5 - 24,9 | Promedio               |
| Sobrepeso          | >25         | Levemente aumentado    |
| Preobeso           | 25-29,9     |                        |
| Obesidad           |             |                        |
| Grado I            | 30-24,9     | Moderada               |
| Grado II           | 35-39,9     | Grave                  |
| Grado III          | ≥40         | Muy grave (mórbida)    |

En adultos >18 años, estos valores son independientes de la edad y sexo. Para la población asiática, un IMC >28 se considera obesidad. Debido a que la fórmula para determinar el IMC no toma en cuenta el sexo, la edad, ni la contextura; para afinar el peso real se debe recurrir al factor de IMC (TABLA 68).

**TABLA 68.** Factor de IMC.

| Contextura | Mujeres |       |       |       |     |
|------------|---------|-------|-------|-------|-----|
|            | <25     | 25-34 | 35-44 | 45-54 | >54 |
| Ligera     | 19      | 20    | 21    | 22    | 23  |
| Mediana    | 20      | 21    | 22    | 23    | 24  |
| Gruesa     | 21      | 22    | 23    | 24    | 25  |
|            | Hombres |       |       |       |     |
| Ligera     | 20      | 21    | 22    | 23    | 24  |
| Mediana    | 21      | 22    | 23    | 24    | 25  |
| Gruesa     | 22      | 23    | 24    | 25    | 26  |

**Contextura corporal.** La contextura corporal se calcula con la talla en cm/perímetro de la muñeca (TABLA 69).

**TABLA 69.** Contextura corporal.

|                  | Mujeres  | Hombres |
|------------------|----------|---------|
| Ligera (pequeña) | >10,4    | >11     |
| Mediana          | 9,6-10,4 | 10,1-11 |
| Gruesa           | <9,6     | <10,1   |

Por ej., para una mujer de 28 años de contextura mediana, su factor de IMC es 21, por tanto, si mide 1,59 lo elevamos al cuadrado (1,59 x 1,59), lo cual nos da 2,52, y al multiplicarlo por 21 resulta que 53 es su peso exacto para su talla, sexo, edad y contextura. Una forma práctica de medir la contextura corporal, aunque menos exacta, consiste en hacer que el paciente rodee su muñeca dominante con la otra mano en forma de pinza con los dedos pulgar y medio. Si no logra tocarse los extremos de los dedos se considera de contextura grande; si los toca y quedan ajustados a su muñeca será de contextura mediana, y si quedara holgura entre la muñeca y los dedos contextura ligera (pequeña).

**Circunferencia abdominal.** La medida de la circunferencia abdominal es la alternativa clínica más práctica y universal para evaluar la grasa visceral y el mejor indicador de riesgo cardiovascular, en relación al IMC. Según la OMS, para hombres no debe ser mayor de 102 cm y para mujeres de 88 cm. Se mide con una cinta métrica colocada horizontalmente a la altura de las crestas ilíacas. El seguimiento de la disminución de la circunferencia abdominal es una buena manera de evaluar el progreso de la pérdida de peso. La actividad física puede enlentecer la disminución de la masa muscular y la pérdida de peso; pero la grasa continúa movilizándose, de manera que la medida de la circunferencia abdominal ayuda a evaluar esta circunstancia.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento no farmacológico

Los cambios en el estilo de vida basados en el ejercicio físico, la dieta y la psicoterapia, deben establecerse como terapia inicial en todo paciente obeso.

**Ejercicio físico.** El ejercicio regular es la primera recomendación para reducir el peso corporal. Antes de elegir un régimen de ejercicio debe practicarse una evaluación clínica minuciosa en búsqueda de alteraciones cardiovasculares, pulmonares y musculoesqueléticas que impliquen algún riesgo. Debe ejecutarse de manera gradual y bajo supervisión médica; la actividad física con ejercicios aeróbicos debe ser progresiva hasta alcanzar por lo menos 45 a 60 minutos 3 a 5 veces a la semana. Los beneficios cardiovasculares se ven a largo plazo. Su mayor efecto es el aumento del gasto calórico, por lo que es necesario mantener el control dietético. En los pacientes que pierden peso, el índice metabólico disminuye “paradójicamente” como respuesta a la inanición; el ejercicio contrarresta esta respuesta.

**Dieta.** Reducir la ingesta calórica y adecuarla al gasto energético de cada persona es el **estándar de oro** del tratamiento de la obesidad. Los programas de mayor éxito utilizan un método multidisciplinario (internista, endocrinólogo, nutricionista y psicólogo) con dietas hipocalóricas, modificación de la conducta, apoyo social y ejercicio. El gasto energético total esta dado por el metabolismo basal en un 70% (este se relaciona con la masa magra libre de grasa): un 15% corresponde a la termogénesis obligatoria o facultativa y un 15% por el ejercicio. Una dieta hipocalórica con base en el peso ideal incluye los mismos principios aplicados a las personas sanas no obesas: 15%-20% de proteínas (3/4 partes de origen animal), que equivale a 1-1,5 g/kg/peso ideal (3 g/kg/peso ideal en embarazadas); 25%-30% de grasas (con una relación ácidos grasos poliinsaturados/saturados >10) y 50%-60% de carbohidratos complejos, ricos en fibra.

Según el IMC se indican:

- 15-20 calorías x kg de peso ideal si hay obesidad
- 20-25 calorías x kg de peso ideal si hay sobrepeso
- 25-30 calorías x kg de peso ideal en personas con peso normal

Para calcular el peso ideal existen varias fórmulas:

- Fórmula de Broca: Peso ideal en kg = talla en cm-100
- Fórmula de Lorentz: Peso ideal en kg = talla-100 - [(Talla en cm-154)/4]
- Fórmula con edad incluida: Peso ideal en kg = talla en cm-100 + [(edad/10) x 0,9]
- Fórmula usada por nutricionistas: Peso ideal mujeres kg = (Talla-152) x 0,80 + (45,4) y peso ideal hombres kg = (Talla-152) x 1,08 + (48)

No tienen ventajas las dietas que restringen carbohidratos porque producen cetosis (los cuerpos cetónicos tienen acción central anorexígena). Las que usan grandes cantidades de proteínas, alteran la función renal y pueden condicionar muerte súbita por arritmias; la mayor cantidad de grasas son hipercalóricas y genera hipercolesterolemia y no se aconsejan dietas que recomienden empíricamente la ingestión de un solo alimento a la vez. Las fórmulas de bajas calorías (800 kcal/día) de alta calidad nutritiva producen una pérdida rápida de peso, pero no deben usarse por más de 6 semanas.

**Psicoterapia.** Los pacientes que no son capaces de modificar sus hábitos alimentarios ni seguir las estrategias recomendadas por el médico se benefician con la psicoterapia. El objetivo es ayudarlos a modificar sus hábitos, el pensamiento, actividad física e ingestión de alimentos que los predisponen a la obesidad. Deben ser instruidos sobre el valor energético de cada alimento, por muy pequeño que les parezca y, sobre la actividad física, factores que frecuentemente son subestimados. Los pacientes deben aprender a identificar y corregir los pensamientos de autodevaluación y desánimo en el intento de corregir su obesidad.

## Tratamiento farmacológico

Existe evidencia de que el uso racional de fármacos para reducir peso (orlistat, lorcaserina, fentermina, topiramato, zonisamida, dietilpropión, fluoxetina, sertralina y péptido similar al glucagón tipo 1 (*glucagon like-peptide-1*) que favorecen la pérdida de peso cuando son administrados racionalmente y en combinación con la dieta, cambios conductuales y ejercicio.

**Medicamentos utilizados para la supresión del apetito (anorexígenos).** La medicación para la pérdida de peso debe ser indicada cuando los métodos no farmacológicos han fallado, IMC > de 30, o mayor de 27 cuando existe obesidad asociada a diabetes mellitus, HTA o apnea del sueño. Los medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento a largo plazo son el orlistat (para adolescentes y adultos), lorcaserina solo para adultos, asociado a fentermina y topiramato de liberación prolongada. Sin embargo, dado que la obesidad es una condición médica crónica, es obligatorio asociar estos fármacos al ejercicio, dieta y psicoterapia para obtener cambios en la conducta que hagan posible mantener el control del peso.

**Tetrahidrolipstatina (Orlistat).** Es un inhibidor de la *lipasa* pancreática en el intestino; inhibe la digestión y absorción del 30% de las grasas ingeridas con la dieta, inclusive la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), las cuales deben reponerse simultáneamente. Está aprobado para la pérdida de peso a largo plazo en mayores de 12 años y adultos. Los efectos secundarios son aumento del número de evacuaciones que pueden ser blandas, líquidas, grasosas y, urgencia e incontinencia fecal; además flatulencia, dolor abdominal, dispepsia y elevación de las aminotransferasas. Es recomendable insistirle al paciente, que debe reducir la ingesta de grasa para evitar la esteatorrea. La dosis es de 360 mg/día VO, repartidas en 3 tomas, antes de las comidas.

**Lorcaserina.** Provoca pérdida del apetito mediante una acción agonista sobre los receptores de la serotonina del tipo 5-HT<sub>2C</sub>, situados en el SNC, lo cual ocasiona sensación de saciedad a través del sistema de las melanocortinas (POMC). Actualmente no aprobada por la FDA, por la posibilidad cancerígena. Sólo se debe usar en pacientes con IMC ≥ de 30, o mayor de 27 que presenten comorbilidades. Los efectos adversos son náuseas, cefalea (18%), infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y sinusitis. Se desconocen sus efectos a largo plazo. La dosis es de 10 mg dos veces al día VO.

**Fentermina.** Es una amina simpaticomimética del grupo de las fenilmetilaminas. Está aprobada para el tratamiento de la obesidad a corto plazo (3 meses). Los efectos adversos son palpitaciones, taquicardia, elevación de la presión sanguínea, efectos sobre el SNC y gastrointestinales. La dosis es de 30 mg/día VO.

**Fentermina-topiramato.** Esta combinación fue aprobada por la FDA para la obesidad en adultos y a largo plazo. Los efectos secundarios son taquicardia, temblor, insomnio, boca seca y constipación. La dosis de fentermina/topiramato es de (3,75/23 o 7,5/46 mg) VO en la mañana.

**Topiramato-zonisamida.** Ambos están aprobados por la FDA como anticonvulsivantes. El topiramato tiene efecto antidepressivo y favorece la pérdida de peso; la dosis es de 100 a 200 mg/día VO dividida en dos dosis. La zonisamida suprime el apetito con pérdida de peso importante en 4 meses; la dosis es de 25-50 mg/día VO.

**Dietilpropión.** Es un agente simpaticomimético, parecido a la fentermina, que actúa sobre los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  hipotalámicos, usado para la pérdida de peso por cortos períodos de tiempo. Tiene una estructura similar al bupropión (aprobado como antidepressivo, para reducir el hábito de fumar y el sobrepeso). Los efectos adversos del dietilpropión son similares a las anfetaminas como la estimulación del SNC, escalofríos, cefalea, insomnio, incremento de la presión arterial, palpitaciones, taquicardia, síntomas gastrointestinales y exantemas. La dosis es de 75 mg/día VO, en la mañana.



**Fluoxetina y sertralina.** Son inhibidores de la recaptación de serotonina aprobados para el tratamiento de la depresión; y a partir del año 1990 se han usado para la obesidad. Los efectos secundarios reportados son nerviosismo, sudoración, temblor, náuseas, vómitos, hipersomnia, somnolencia o insomnio y diarrea. La dosis de fluoxetina es de 20 mg/día y de sertralina 50-100 mg/día VO.

**Péptido similar al glucagón tipo 1 o GLP-1 (liraglutida, exenatida).** Es un regulador fisiológico del apetito al generar saciedad, ha sido usado en personas obesas. El GLP-1 normalmente se libera en el intestino con la ingesta de alimentos, estimula la secreción de insulina e inhibe el vaciamiento gástrico. Este medicamento produce una moderada pérdida de peso. Se inicia con 0,6 mg SC diaria; después de 1 semana se aumenta a 1,2 mg SC/día. Puede llegarse a 1,8 mg según la respuesta; se han combinado con inhibidores de la DPP4, sin mayores efectos adversos. No se ajusta a la TFG; sin embargo se debe usar con precaución en los pacientes bajo diálisis.

## Tratamiento quirúrgico

La cirugía bariátrica es actualmente reconocida como una excelente vía para reducir peso corporal, asociada a cambios radicales de los hábitos higiénico-dietéticos. No es una cura definitiva para la obesidad ni se puede garantizar la disminución de peso a largo plazo. Se debe considerar cuando el IMC es  $\geq 40$  o 35-39,9 si existen comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial. Este procedimiento puede producir una pérdida de peso hasta del 50%, que se mantiene hasta por 10 años y mejora las comorbilidades. Las contraindicaciones de la cirugía bariátrica incluyen el abuso de drogas ilícitas, incapacidad del paciente para adaptarse o seguir el tratamiento médico e higiénico-dietético y desórdenes psiquiátricos (esquizofrenia, personalidad *borderline* o límite y depresión incontrolada). Existe una gran variedad de procedimientos como *bypass* gástrico, gastroplastia, banda gástrica ajustable por laparoscopia, gastroplastia con banda vertical; todas difieren ampliamente en eficacia, eventos adversos (20%) y mortalidad (1%). Las complicaciones en el posoperatorio son: infecciones de la herida operatoria, embolismo pulmonar, desequilibrio hidroelectrolítico, hemorragia digestiva e insuficiencia renal aguda. A largo plazo pueden aparecer diarreas, hipocalcemia, litiasis renal, anemia, artritis, necrosis hepática y desnutrición.

## Bibliografía

- Anderson JW, Jhaveri MA. Reductions in medications with substantial weight loss with behavioral intervention. *Curr Clin Pharmacol*. 2010; 5(4): 232-8. [MedLine].
- Bessesen DH, Van Gaal LF. Avances y desafíos en la farmacoterapia contra la obesidad. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6: 237-241.
- Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Manejo de la obesidad. *Lancet*. 2016; 387: 1947-1952.
- Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Federación Mundial de Obesidad. Obesidad: un proceso crónico de enfermedad progresiva recidivante. Una declaración de posición de la Federación Mundial de Obesidad. *Obes Rev*. 2017; 18: 715-721.
- Brown E, Heerspink H, Cuthbertson D, Wilding J. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonist: established and emerging indications. *Lancet*. 2021; 398: 262-276.
- Centros de Control y Prevención de Enfermedades. Sobrepeso y obesidad. Disponible en: <https://www.cdc.gov/obesity/index.html>
- Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Cirugía para adelgazar en adultos. Base de datos Cochrane *Syst Rev*. 2014. CD003641.

- Diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y obesidad exógena. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2018 [fecha de consulta]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-046-18/ER.pdf>.
- FidLer MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(10): 3067-77. [MedLine].
- Freeman E, Fletcher R, Collins CE, et al. Preventing and treating childhood obesity: time to target fathers. *Int J Obes.* 2012; 36(1): 12-5. [MedLine].
- Grupo de investigación Look AHEAD, Gregg EW, Jakicic JM, et al. Asociación de la magnitud de la pérdida de peso y los cambios en el estado físico con resultados de enfermedad cardiovascular a largo plazo en personas con sobrepeso u obesas con diabetes tipo 2: un análisis post-hoc del ensayo clínico aleatorizado Look AHEAD. *Lancet Diab Endocrinol.* 2016; 4: 913-917.
- Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU., Curry SJ, Krist AH, et al. Intervenciones conductuales para la pérdida de peso para prevenir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la obesidad en adultos: Declaración de recomendación del Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. *JAMA.* 2018; 320: 1163-1169.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. Directrices de la AHA/ACC/TOS de 2013 para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos: un informe del Grupo de Trabajo sobre Directrices Prácticas del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón y la Sociedad de la Obesidad. *Circulación.* 2014; 129: S102.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. Directrices de la AHA/ACC/TOS de 2013 para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos: un informe del Grupo de Trabajo sobre Directrices Prácticas del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón y la Sociedad de la Obesidad. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 2985.
- Jiao L, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Pfeiffer RM, Park Y, Freedman DM, et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes Control.* Aug 2010; 21(8): 305-14. [MedLine].
- Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Asociación de tratamientos farmacológicos para la obesidad con pérdida de peso y eventos adversos: una revisión sistemática y metanálisis. *JAMA.* 2016; 315: 2424-2428.
- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Control de peso dirigido por atención primaria para la remisión de la diabetes tipo 2 (DIRECT): un ensayo abierto y aleatorizado por grupos. *Lancet.* 2018; 391: 541-545.
- Losina E, Walensky RP, Reichmann WM, Holt HL, Gerlovin H, Solomon DH, et al. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans. *Ann Intern Med.* 2011; 154(4): 217-26. [MedLine].
- Nauck M, Quast D, Wefers J, Meier J. GLP-1 receptor agonist in the treatment of type 2 diabetes -state of the art. *Molecular Metabolism.* 2021; 46: 101-102.
- Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2014; 43: 1-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>.
- Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci IV, et al. Efectos de la cirugía bariátrica en pacientes obesos con hipertensión: el ensayo aleatorizado GATEWAY (derivación gástrica para tratar pacientes obesos con hipertensión constante). *Circulación.* 2018; 137: 1132.
- Soini S, Mustajoki P, Eriksson JG. Métodos de pérdida de peso y cambios en los hábitos alimenticios entre perdedores de peso exitosos. *Ann Med.* 2016; 48: 76-81.
- Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al. Ejercicio aeróbico o de resistencia, o ambos, en adultos mayores obesos que hacen dieta. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1943.
- Wilson R, Aminian A, Tahrani A. Metabolic surgery: A clinical uptodate. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 1: 63-83.

# CAPÍTULO 52

## DISLIPIDEMIAS

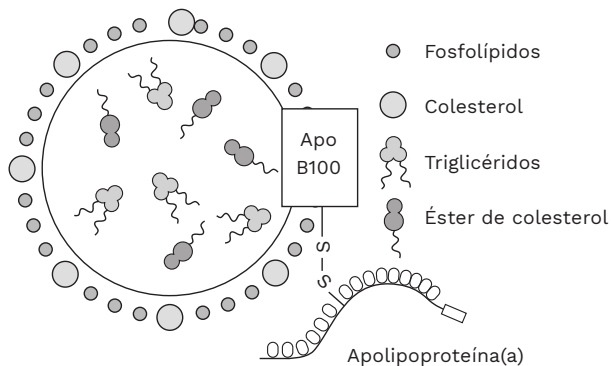
ELÍAS MIGUEL CHUKI-RIVAS

### INTRODUCCIÓN

Los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, de origen genético o adquirido, aislados o combinados, se denominan dislipidemias; una elevación anormal de la concentración de partículas lipoproteicas específicas se llama hiperlipoproteinemia. Lo más frecuente es la elevación de colesterol total, LDL-C y triglicéridos, generalmente asociado a la disminución de la HDL-C. Los ésteres de colesterol y los triglicéridos son de naturaleza hidrófoba, por lo tanto, requieren de un transportador denominado apoproteína (Apo) para hacerse solubles en el plasma y la linfa bajo la forma de lipoproteínas; estos tipos de lípidos se ubican en la parte más profunda y central de la molécula; mientras que los componentes hidrofílicos (colesterol no estérico y fosfolípidos) se localizan en la periferia (**FIG. 41**).

Las apoproteínas son de diferentes tipos y están identificadas con letras desde la A hasta la H, y existen varios subtipos, entre las cuales se destacan la ApoA-1, ApoB-48, ApoB-100, Apo C-2, entre otras. Cada una de ellas transporta triglicéridos, colesterol y fosfolípidos, en diferentes proporciones y dan origen a 5 clases de lipoproteínas, que se clasifican de acuerdo a su densidad (de menor a mayor): quilomicrones (gran tamaño, pero poco densos); muy baja densidad (*Very low dense lipoprotein-Cholesterol* (VLDL-C)); densidad intermedia (*Intermediate density lipoprotein* (IDL)); baja densidad (*Low dense lipoprotein-Cholesterol* (LDL-C)) y alta densidad (*High density lipoprotein-Cholesterol* (HDL-C)).

**FIG. 41.** Modelo simplificado de la estructura de una lipoproteína.



Los *quilomicrones* se generan en las células de la mucosa intestinal y contienen ApoB-48, sintetizados en el intestino, cuya función es transportar los triglicéridos desde el intestino hacia el hígado, por vía del conducto torácico. Su capacidad aterogénica es pobre, pero no sus remanentes, fracción molecular que queda luego de la entrega de los triglicéridos; afortunadamente su nivel sérico es muy bajo y permanece solo unas 12 horas después del ayuno.

VLDL-C, IDL y LDL-C están compuestos mayormente por triglicéridos y contienen ApoB-100 sintetizada en el hígado. La VLDL-C se encarga de distribuir los ácidos grasos (recién sintetizados en el hígado) a los tejidos periféricos (adipocitos y tejido muscular); son lipoproteínas precursoras, porque al perder su contenido graso, por acción de la *lipasa*, se originan las IDL (de vida media corta) y las LDL-C (vida media larga). La LDL-C retiene solamente colesterol, que es llevado a los tejidos para la síntesis de hormonas y reposición de las membranas celulares. Si la concentración plasmática de LDL-C aumenta y existen factores asociados que incrementen la permeabilidad endotelial (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaco y el estrés oxidativo), atraviesa el endotelio, donde favorece la producción de moléculas que estimulan la adhesión de leucocitos y su posterior migración al espacio subendotelial donde se convierten en macrófagos cargados de partículas de LDL-C, que da origen a la célula espumosa (*foam cell*); considerado como el punto de inicio del proceso aterosclerótico. La LDL-C es depurada del plasma por receptores expresados en el hepatocito, que la captan y llevan al interior de la célula, donde es metabolizada; esta LDL-C es la básica (tipo A), presente en todos los individuos, pero en algunas condiciones, como la diabetes mellitus y síndrome metabólico, sobre todo si evolucionan con aumento de triglicéridos, se forma una LDL-C pequeña y muy densa, llamada tipo B, que está cargada de triglicéridos, mucho más aterogénica y es producto de la acción de la enzima plasmática CETP (*cholesterol ester transfer protein*), que cataliza el intercambio de colesterol por triglicéridos.

La HDL transporta, por intermedio de la ApoA-1, colesterol no esterificado desde los tejidos periféricos al hígado (transporte inverso del colesterol). La HDL sale de sus sitios de síntesis (hígado e intestino) como esferas vacías (HDL naciente o pre- $\beta$ ) que se cargan, en la medida que recogen colesterol de los tejidos, transformándose en HDL-C madura. La HDL-C compite con la LDL-C por la captación de colesterol, razón por la cual se le considera protectora “colesterol bueno”; su síntesis disminuye en la diabetes mellitus, tabaquismo y con algunos medicamentos (hidroclorotiazida, propranolol y andrógenos exógenos, entre otros); por el contrario, se eleva con el ejercicio, la ingestión de cantidades moderadas de alcohol, uso de estrógenos y la reducción del peso corporal.

Un modelo útil y sencillo para la clasificación de las dislipidemias, es el de Frederickson, Levy & Lees, quienes, basados en los niveles de colesterol y triglicéridos, las dividen en 5 grandes tipos (Tipo I a V).

**Tipo I (síndrome de quilomicronemia familiar).** Trastorno familiar de origen genético, autosómico recesivo y raro (menos del 1% de las dislipidemias). Se caracteriza por un aumento de los quilomicrones debido a un defecto de la *lipoproteína-lipasa* para remover triglicéridos (o una deficiencia parcial de la ApoC-II, la cual ayuda como cofactor en la acción lipolítica de esta enzima). El resultado final, es una elevación de los triglicéridos > de 1.000 mg% con una

LDL-C normal, colesterol total ligeramente aumentado y aspecto lechoso del plasma. Es una enfermedad de la infancia, muy raras veces es secundaria a otras patologías (hipotiroidismo, síndrome nefrótico, alcoholismo o uso excesivo de corticoesteroides). Cursa con hepatomegalia, por depósito de lípidos en el sistema mononuclear fagocítico, xantomas eruptivos en la piel, episodios de pancreatitis grave y el fondo de ojo revela *lipemia retinalis*. El tratamiento consiste en reducir la ingesta de grasas a menos de 30 g diarios y el uso de fibratos. A veces es necesaria la plasmaféresis, aunque su efectividad es transitoria.

**Tipo II.** Se subdivide en 2 variantes: IIa (hipercolesterolemia familiar poligénica) y IIb (hiperlipidemia familiar combinada):

- **Hipercolesterolemia familiar IIa.** Esta es la única hiperlipidemia que evoluciona con aumento exclusivo del colesterol total; con LDL-C, triglicéridos y HDL-C normales. Se debe a un incremento de la síntesis de LDL-C a partir de la IDL y disminución de la actividad de los receptores hepáticos de LDL-C para realizar su depuración plasmática; lo que determina un aumento del colesterol y el subsecuente depósito en las paredes arteriales, con la aparición de arteriosclerosis precoz. En la hipercolesterolemia familiar, tipo homocigoto hay una ausencia casi total de los receptores y las cifras de colesterol pueden superar los 500 mg/dL; tiene una frecuencia de 1 en 1 millón de personas, y son más susceptibles ciertas poblaciones (libaneses, africanos y canadienses). Se caracteriza por xantomas tendinosos, xantomas tuberosos en los tendones, xantelasmas y arco corneal prematuro (desde la infancia). La hipercolesterolemia familiar heterocigota es más frecuente, se observa en 1 de cada 500 personas, la LDL-C alcanza cifras entre 200 y 400 mg/dL, triglicéridos normales y tienen las mismas características clínicas de los homocigotos. Deben descartarse formas secundarias como el hipotiroidismo. La *hipercolesterolemia poligénica* se debe a un trastorno genético múltiple, es la más frecuente de las hipercolesterolemias; el colesterol total puede oscilar entre 250-350 mg/dL y no evoluciona con xantomas.

La dieta de estos pacientes debe ser pobre en colesterol y grasas saturadas; rica en grasas poliinsaturadas. Los medicamentos más recomendados para las hiperlipidemias tipo IIa son los inhibidores de la *HMCoA reductasa*, casi siempre en conjunto con las resinas de intercambio, ácido nicotínico, o ezetimiba. Los resultados en la forma homocigota, sobre todo con monoterapia, son inciertos por la ausencia de receptores; en estos pacientes se puede intentar la extracción directa de lípidos en la sangre por plasmaféresis cada 15 días; sobre todo cuando el LDL-C no logra descender de 300 mg/dL.

- **Hiperlipidemia tipo IIb o hiperlipidemia familiar combinada.** Es el trastorno lipídico familiar más frecuente, es autosómico dominante. Se debe a un aumento exagerado en la producción hepática de Apo-B y VLDL-C, con la subsiguiente conversión a LDL-C. Evoluciona con aumento de LDL-C, colesterol total y triglicéridos y, disminución de la HDL-C. Se hereda con carácter autosómico dominante; aunque puede existir la forma secundaria, asociada a la diabetes mellitus, síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico o el mieloma múltiple. Generalmente no evoluciona con xantomas y está asociada a la enfermedad coronaria antes de la quinta década de la vida. Los triglicéridos están alrededor de 500 mg/dL y el colesterol entre 250 y 500 mg/dL. El suero es turbio por la presencia de

la VLDL-C y la electroforesis de las apolipoproteínas evidencia una banda  $\beta$  (LDL-C) y otra pre- $\beta$  (VLDL-C). El tratamiento consiste en dieta hipoglucídica, baja en colesterol y grasas saturadas, y rica en poliinsaturadas. Los medicamentos útiles son los inhibidores de la *HMG-CoA reductasa* y los fibratos, habitualmente combinados con ácido nicotínico o ezetimiba; puede recurrirse finalmente como de segunda o tercera línea a una resina fijadora de ácidos biliares.

**Tipo III.** Es relativamente rara y se le denomina **disbetalipoproteinemia familiar o enfermedad de banda  $\beta$  ancha**, debido que en la electroforesis de las lipoproteínas aparece una banda densa que va desde la región  $\beta$  a la pre- $\beta$ . Existe una elevación de las lipoproteínas intermedias (IDL), debido a una producción aumentada de VLDL-C a lo cual se asocia un bloqueo del catabolismo de la misma hacia LDL-C. Puede ser secundaria a la obesidad o uso excesivo de alcohol. Los **xantomas palmares** son una característica única de esta enfermedad, algunos alcanzan un tamaño de 3 cm, y nunca se presenta la pancreatitis. Los triglicéridos se elevan no tan intensamente como en la tipo I y V, oscilan entre 250 y 500 mg/dL, existe una elevación moderada del colesterol total y disminución del LDL-C. En el 90% de los pacientes, la prueba de tolerancia a la glucosa es anormal y el plasma es turbio por la presencia de VLDL-C. La dieta para estos pacientes debe ser hipoglucídica, baja en colesterol y en grasas saturadas, y rica en poliinsaturadas. Se recomiendan los fibratos, asociados a omega 3 en dosis superiores a 3 g/día.

**Tipo IV.** Junto con la hiperlipidemia familiar combinada, es la dislipidemia más común. Una de cada 500 personas la padece y se manifiesta en la adolescencia o tercera década de la vida. Es un desorden que se transmite con carácter autosómico dominante y se debe a un aumento de la síntesis de la VLDL-C o a un defecto en su catabolismo. Evoluciona con VLDL-C y triglicéridos elevados (hasta 750 mg/dL), el colesterol total puede estar algo aumentado, LDL-C bajo y los niveles de HDL-C están siempre disminuidos. En raras ocasiones se presenta arco corneal, *lipemia retinalis*, dolores abdominales y episodios de pancreatitis aguda. Se asocia a la obesidad en un 40% de los casos y a otras enfermedades, como la diabetes mellitus y la hiperuricemia. Se empeora con la dieta hipercalórica, consumo excesivo de alcohol, sedentarismo, tabaquismo, síndrome nefrótico, hipotiroidismo y el uso medicamentos como las tiazidas y el propranolol. El plasma es turbio y en la electroforesis aparece una banda pre- $\beta$ . La curva de tolerancia a la glucosa es anormal en un 50% de los pacientes. En oportunidades, los enfermos manifiestan síntomas vagos e inespecíficos como cefaleas, mareos, parestesias en las extremidades y visión borrosa. La dieta debe ser hipoglucídica y libre de alcohol; además, debe practicarse ejercicio físico programado. Los fibratos son una buena elección, combinados con omega 3, o ácido nicotínico.

**Tipo V (hipertrigliceridemia familiar).** A diferencia de la tipo I, este trastorno es más frecuente (5%) y se observa en el adulto. Obedece a un déficit de la *lipoproteína-lipasa* (o un exceso de su inhibición), lo que impide la remoción de los quilomicrones y de la VLDL-C del plasma; por consiguiente se elevan los triglicéridos hasta 1.000 mg/dL, con aumento moderado del colesterol total con LDL-C y HDL-C bajos. Luego de refrigerar el plasma por varias horas, se forma una capa sobrenadante lechosa (quilomicrones) y el resto es turbio. La forma familiar se hace evidente en la infancia con xantomas eruptivos, *lipemia retinalis* (aspecto lechoso de las arterias

retinianas), hepatoesplenomegalia y episodios de pancreatitis aguda. La forma secundaria se asocia a la diabetes mellitus, síndrome nefrótico e hipotiroidismo. La electroforesis de las Apo revela una banda que se extiende desde su origen hasta la zona pre- $\beta$ , y la prueba de tolerancia a la glucosa es anormal. El tratamiento consiste en dieta hipoglucídica, pobre en grasas saturadas, y restricción de alcohol; se indican fibratos, ácido nicotínico o aceite de pescado.

## DIAGNÓSTICO

Los antecedentes familiares de problemas vasculares precoces, como enfermedad coronaria y/o vascular cerebral, son de alta relevancia, cuando se sospecha una dislipidemia; esta, de hecho, es un factor de riesgo ampliamente conocido para la cardiopatía isquémica. También, es importante conocer si existe sedentarismo, malos hábitos dietéticos, tabaquismo, ingesta alcohólica, historia de diabetes mellitus, hipotiroidismo, pancreatitis, síndrome nefrótico, medicamentos (bloqueadores  $\beta$ , corticoesteroides, inhibidores de proteasas, tiazidas, sertralina, isotretinoína y ciclosporina). El simple control de sobrepeso y aumento de la circunferencia abdominal es importante a tener en cuenta; las medidas antropométricas normales del latinoamericano (parecido al perfil surasiático), es de 88 cm para las mujeres y 102 cm para los hombres.

Es importante buscar lesiones en la piel, tipo *xantomas eruptivos* (placas amarillentas con halo eritematoso, localizadas en caderas, hombros, codos y rodillas) en las hiperlipidemias tipo I. *Xantomas tendinosos* (masas firmes localizadas en el tendón calcáneo (de Aquiles), rotuliano, mano, brazo y antebrazo) y *xantomas tuberosos* (en superficies extensoras de manos, codos, rodillas y glúteos) en hiperlipidemia tipo IIa heterocigota. *Xantomas palmares* (manos y plantas de pies) en hiperlipidemia tipo III. Así como también lesiones en párpados, *xantelasmas* (placas amarillentas) en la hiperlipidemia tipo IIa y III; *arco corneal prematuro* en la tipo IV. En el fondo de ojo, *lipemia retinalis* sugiere elevación de quilomicrones en hiperlipidemia tipo I y V; al igual que hepatomegalia, como consecuencia del depósito de lípidos en el sistema mononuclear fagocítico del hígado.

Independientemente del resultado del interrogatorio o de signos clínicos positivos, toda persona mayor de 20 años debe solicitársele un perfil lipídico en ayunas, y repetirlo al menos cada 5 años, como medida preventiva. Las mediciones rutinarias incluyen colesterol total, LDL-C, HDL-C y triglicéridos. Si el individuo no está en ayunas, puede procesarse solamente el colesterol total y HDL-C, ya que sus niveles no se modifican con la ingesta posprandial. Cuando se desea un perfil lipídico ampliado se recomiendan calcular el colesterol no HDL (colesterol total y HDL-C), la relación apoA-1/apoB y determinación de la lipemia posprandial. El colesterol total (no HDL-C) mide todas las lipoproteínas potencialmente aterogénicas (LDL-C, IDL, VLDL-C y sus remanentes). Otros estudios utilizados para orientar el diagnóstico son la electroforesis de las lipoproteínas, donde se evalúan las diferentes tipos de bandas (origen, pre- $\beta$ ,  $\beta$  y  $\alpha$ ) y el análisis por ultracentrifugación, para detectar subfracciones de lipoproteínas (por ej., LDL-C tipo B). Dado que existen receptores de LDL-C en otros tejidos, aunque en menor cantidad que en el hígado, se puede medir experimentalmente su actividad en los fibroblastos dérmicos, resultado que orienta la magnitud del defecto en pacientes con hipercolesterolemia familiar.



En una persona sana, sin factores de riesgo, se puede hablar de un perfil lipídico “ideal u óptimo”, cuando el colesterol total es menor de 200 mg/dL, triglicéridos menor de 150 mg/dL, LDL-C menor de 100 mg/dL, HDL-C mayor de 40 mg/dL y un colesterol no HDL menor de 130 mg/dL. Los estados hipertrigliceridémicos también se han asociado con una mayor incidencia de enfermedad coronaria, en parte por los remanentes de VLDL-C, que también tiene algún potencial aterogénico, sin embargo, casi siempre coinciden con elevación simultánea del LDL-C y disminución de la HDL-C. Como ya se ha mencionado es necesario investigar las causas secundarias de hiperlipidemia, como diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, estrógenos orales, omeprazol y alcoholismo y, otros factores contribuyentes al proceso arteriosclerótico, como la elevación de PCR ultrasensible, homocisteína y fibrinógeno.

## TRATAMIENTO

El nivel de los lípidos séricos depende de la ingesta alimentaria, de la síntesis celular y del metabolismo de las lipoproteínas; puntos sobre los cuales hay que actuar en el manejo de este tipo de trastorno. El objetivo principal del tratamiento es prevenir la aparición o la recurrencia de eventos cardiovasculares (prevención primaria y secundaria) y, la disminución sérica de los lípidos es un objetivo secundario. El paciente debe tener conocimiento de cuál es la meta y la indicación terapéutica por varios meses o de por vida, y tener conciencia sobre la modificación del estilo de vida; el beneficio buscado se logra a largo plazo. El tratamiento hipolipemiente es una de las terapias más efectivas para prevenir la aparición de complicaciones cardiovasculares, con la posibilidad de mejorar la calidad de vida en el futuro. Las anormalidades de los lípidos en el suero son uno de los determinantes de la aparición de las complicaciones macrovasculares y la mortalidad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La corrección de la dislipidemia reduce la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con y sin diabetes, siendo la magnitud de la reducción entre 22% a 30%. El tratamiento inicial puede ser no farmacológico o higiénico-dietético, en muchos casos asociado al farmacológico.

### Tratamiento higiénico-dietético

En vista de que la aterosclerosis comienza en la niñez, las medidas dietéticas tienen que hacerse desde edades tempranas de la vida; es clara la importancia y relevancia del especialista en nutrición. La cantidad de calorías totales diarias debe ajustarse al peso ideal, y mantener los siguientes porcentajes: hidratos de carbono 50% a 60%, grasas totales 25% a 35% y proteínas 15%. Es necesario que reducir el azúcar refinado (dulces, postres y helados cremosos) y dar preferencia a los carbohidratos complejos (pan o arepa integral, granos y hortalizas). La dieta no debe contener más de 200 mg de colesterol, por eso deben evitarse los siguientes alimentos: yema del huevo, leche completa y sus derivados (mantequilla, quesos amarillos y cremosos), embutidos, mariscos (calamares, camarones, langostinos), vísceras (hígado, riñón y cerebro), carne grasosa de vacuno y cerdo. No comer alimentos ricos en grasas saturadas como el aceite de palma, coco y algodón, piel del pollo y del conejo, mayonesa y margarinas. Se prefieren las grasas polinsaturadas (aceite de pescado, canola, soya) y más aún las monoinsaturadas (aceite de oliva, nueces, aguacate, aceitunas). También deben preferirse las carnes blancas frescas (pollo, pescado, pavo y conejo), leche y queso descremado, ricota y requesón. La dieta mediterránea

contiene este balance de nutrientes que garantiza un menor riesgo y control de las dislipidemias y la hipertensión arterial.

Otro aspecto es el consumo de fibras solubles, que se logra con cereales (avena, trigo, cebada), berenjena, brócoli, coliflor, espinacas, maíz, repollo, vainitas, caraotas, lentejas, frijoles y habas. Las fibras, en cantidad de 20 a 30 g/día, son beneficiosas porque disminuyen la absorción de grasas (secuestran ácidos biliares y aumentan su excreción fecal), y constituyen una buena fuente proteica. En conjunto con la dieta, es importante el ejercicio aeróbico (caminar, trotar, nadar, ciclismo, remar, bailar y otros). Se recomienda caminar tan rápido como se tolere y que produzca una ligera disnea, sudor y taquicardia (no sobrepasar la fórmula de 220-edad); cinco veces por semana, 30 a 60 minutos cada vez. Una caminata de 150 minutos semanal es capaz de utilizar 1.000 kilocalorías en 7 días. Es muy importante evitar el tabaco ya que la nicotina activa la liberación de catecolaminas, promueve el aumento de ácidos grasos, lesiona el endotelio vascular, favorece la hipoxia tisular y el desarrollo de placas ateromatosas. Asimismo, en los pacientes hipertensos deben evitarse los medicamentos que aumenten el colesterol, los triglicéridos y disminuyan la HDL.

En el manejo del paciente es primordial establecer una meta terapéutica de los valores lipídicos, según el riesgo cardiovascular. Se han establecido tres grandes grupos de riesgo, basándose en las siguientes variables:

1. Edad mayor de 45 años en hombres y más de 55 en mujeres.
2. Hábito tabáquico.
3. Colesterol HDL menor de 40 mg/dL (en caso de que la HDL sea superior a 60 mg/dL, se resta un factor de los anteriores).
4. Hipertensión arterial sistémica.
5. Antecedentes de familiares consanguíneos de cardiopatía coronaria prematura, antes de los 65 años (si el familiar es mujer) o, antes de los 55 años (si el familiar es hombre).

De esta forma se establecen los tres niveles de riesgo:

1. **Riesgo leve.** Sin enfermedad coronaria, con 0-1 factor de riesgo cardiovascular.
2. **Riesgo moderado.** Sin enfermedad coronaria, pero con más de 2 factores de riesgo. A partir de este nivel de riesgo es obligatorio calcular el puntaje de Framingham y de ello se derivan dos subgrupos: Riesgo moderado bajo (Framingham entre 0%-10%) y moderado alto (entre 10%-20%).
3. **Riesgo elevado o alto.** Incluye aquellos pacientes con enfermedad coronaria declarada o sus equivalentes: aterosclerosis demostrada en otros lechos arteriales distintos al coronario (arteriopatía obstructiva carotídea o de los miembros inferiores, aneurisma aórtico o la diabetes mellitus, que es considerada como una cardiopatía isquémica silente).

De acuerdo con esta clasificación se establecen las metas, según los niveles de LDL-C que se deben alcanzar para cada grupo, que actualmente son para el *riesgo leve* LDL-C menor de 160 mg/dL; *riesgo moderado* menor de 100 mg/dL y *riesgo elevado*, menor de 70 mg/dL. El objetivo principal es el control del LDL-C; solo pasaría a ser secundario una exagerada elevación de triglicéridos (riesgo de pancreatitis). Igualmente, se debe controlar en forma secundaria los

bajos niveles de HDL-C. También se ha establecido el concepto de **brecha lipídica**, diferencia entre el colesterol del paciente y el deseado; que permite también decidir sobre el plan terapéutico. Si la brecha es muy amplia, se utiliza un fármaco de alta intensidad o una combinación de medicamentos. Si es baja, se indican medidas no farmacológicas y un fármaco a dosis bajas (para aminorar efectos indeseables).

Los triglicéridos, igualmente, son catalogados como un factor de riesgo cardiovascular; se considera normal menos de 150 mg/dL, limítrofe entre 150 y 200 mg/dL, alto entre 200 y 499 y muy alto mayor de 500. Al limítrofe se le trata, inicialmente, con medidas no farmacológicas; el nivel alto, con medicamentos específicos. Cuando el paciente tiene triglicéridos por encima de 200 mg/dL, es necesario calcular el colesterol no-HDL (colesterol total menos HDL-C), y una vez lograda la meta para LDL-C, debe alcanzarse la correspondiente para colesterol no-HDL; el cual es de 30 mg/dL por encima de lo estipulado para LDL-C. Por ej., si el nivel deseado de LDL-C es de <70 mg/dL; el colesterol no-HDL debe ser < de 100 mg/dL. Para calcular el LDL-C se utiliza la siguiente ecuación:

$$\text{LDL-C} = \text{colesterol total} - (\text{triglicéridos}/5) - \text{HDL-C}$$

Las últimas guías publicadas en 2013 para el tratamiento del colesterol sanguíneo y reducción del riesgo cardiovascular en los adultos, conocidas como Reporte Nacional del Programa Educativo del Colesterol (NCPEC) del Panel de Tratamiento en Adultos ATP IV, es producto del consenso del Colegio Americano de Cardiología (ACC), la Asociación Americana del Corazón (AHA) y *Tailored Treatment Approach*. Este consenso identifica cuatro grupos de personas con una reducción significativa de muertes por enfermedad cardiovascular aterosclerótica (*atherosclerotic cardiovascular disease* ASCVD); que incluye la enfermedad coronaria y los accidentes cerebrovasculares fatales y no fatales. Estos grupos, han sido identificados basados en la edad y morbilidad del paciente; se incluyen para la prevención primaria de enfermedad aterosclerótica cardiovascular los grupos 2, 3 y 4; y para prevención secundaria el grupo 1. En estos grupos las estatinas ofrecen un beneficio importante con un buen margen de seguridad; excepto los pacientes que están en hemodiálisis permanente y enfermos con insuficiencia cardíaca crónica funcional NYHA II-IV, en los que se ha demostrado poco beneficio a pesar de tener alto riesgo cardiovascular (**TABLA 70**).

**TABLA 70.** Enfoque ACC/AHA 2013. Grupos de riesgo y uso de estatinas. Stone NJ. J Am Coll Cardiol. 2015; 66: 2812.

| Grupos  | Uso de estatinas  |
|---|---|
| 1. Pacientes < de 75 años con ASCVD y colesterol LDL $\geq$ 190 mg/dL   | Alta intensidad   |
| 2. Pacientes sin comorbilidades (diabetes o ASCVD) Colesterol LDL $\geq$ de 190 mg%   | Moderada intensidad   |
| 3. Pacientes diabéticos de 40-75 años, sin ASCVD Colesterol LDL 70-189 mg/dL  | Moderada intensidad y, alta cuando el riesgo a 10 años es $\geq$ 7,5% |
| 4. Pacientes sin diabetes mellitus ni ASCVD de 40-75 años. Colesterol LDL 70 a 189 mg/dL (Riesgo estimado de ASCVD 10 años $\geq$ 7,5%) | Moderada intensidad   |

**Grupo 1.** Pacientes menores de 75 años con colesterol LDL  $\geq 190$  mg/dL y enfermedad cardiovascular clínica, entendida como síndrome coronario agudo, infarto del miocardio previo, angina estable o inestable, revascularización coronaria o arterial en otra ubicación, ACV o ataque isquémico transitorio, enfermedad arterial periférica de origen aterosclerótico. Para este grupo, la prevención secundaria se hace con estatinas de alta intensidad, a menos que estén contraindicadas. Si se presentan efectos adversos, se debe emplear terapia de intensidad moderada (IA). Pacientes mayores de 75 años con enfermedad cardiovascular, que ya venían recibiendo estatinas, deben continuar con terapia de moderada intensidad (nivel de evidencia y grado de recomendación IIaB).

**Grupo 2.** Pacientes sin comorbilidades, con elevaciones de LDL-C  $>190$  mg/dL. Se deben evaluar las causas secundarias de hiperlipidemia (IB). Se indica terapia con estatinas de moderada intensidad (prevención primaria) IIaB. Si luego de esta terapia la LDL-C persiste  $>190$ , adicionar otro medicamento según riesgo beneficio y preferencias del paciente (nivel de evidencia y grado de recomendación IIbC). La reducción de 39 mg/dL de LDL-C con estatinas reduce los eventos cardiovasculares en un 22%.

**Grupo 3.** Pacientes diabéticos tipo 2 entre 40-75 años de edad, sin enfermedad cardiovascular clínica, con LDL-C entre 70-189. Iniciar terapia con estatinas de moderada intensidad y, de alta intensidad si el riesgo cardiovascular estimado a 10 años es  $\geq$  de 7,5% (nivel de evidencia y grado de recomendación IA).

**Grupo 4.** Pacientes entre 40-75 años de edad, no diabéticos, sin enfermedad cardiovascular con LDL-C 70-189 mg/dL y un riesgo absoluto estimado cardiovascular en 10 años  $>7,5\%$ . Deben recibir terapia de moderada intensidad (nivel de evidencia y grado de recomendación IA).

**Grupos especiales de riesgo.** En esta categoría se plantea la evaluación de individuos seleccionados que no cumplen los criterios de los cuatro grupos que se benefician de la terapia con estatinas pero cuentan con características como: C-LDL  $\geq 160$  mg/dL primario u otra evidencia de hiperlipidemias genéticas, historia familiar de ASCVD prematura ( $<55$  años en familiar masculino en primer grado o  $<65$  años en familiar femenino en primer grado), proteína C reactiva ultrasensible  $\geq 2$  mg/L, una puntuación  $\geq 300$  UA en la escala de Agatston (cantidad de calcio en las arterias coronarias), o mayor al percentil 75 para edad, sexo o raza, un índice tobillo-brazo  $<0,9$  o un riesgo elevado a lo largo de la vida de ASCVD.

En prevención primaria, el riesgo absoluto a 10 años de ASCVD (definida como infarto a miocardio no fatal, muerte secundaria a enfermedad coronaria y EVC fatal y no fatal) se puede estimar ingresando a la página de la Asociación Americana del Corazón (AHA): <http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>, también con la posibilidad de descargar de manera gratuita una aplicación para teléfonos móviles.

## Tratamiento farmacológico

En orden de frecuencia, los medicamentos más empleados en las dislipidemias son las estatinas, le siguen los derivados del ácido fibríco, el ácido nicotínico, las resinas fijadoras de ácidos biliares, el omega 3 de origen marino (aceite de pescado) y la ezetimiba.

**Estatinas.** Constituyen un grupo de fármacos que disminuyen la síntesis de colesterol, mediante la inhibición de la enzima *HMG CoA reductasa* que convierte la hidroximetil CoA (proveniente de la acetil CoA) en mevalonato, que luego genera colesterol. La reducción de colesterol intracelular induce una sobreexpresión de *receptores de LDL-C* en la superficie del hepatocito, con lo que se incrementa tanto su depuración como aquellas lipoproteínas que tengan apoB y apoE en su estructura, inclusive partículas ricas en triglicéridos. En líneas generales las estatinas reducen el colesterol total entre un 5% a un 15%, LDL-C 18% y 55% y triglicéridos 7%-30% y, elevan la HDL hasta un 10%.

Según su origen, las estatinas se dividen en dos grandes grupos: naturales (lovastatina, pravastatina, simvastatina) y sintéticas (atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina y pitavastatina). Por su afinidad y solubilidad se clasifican en hidrofílicas (pravastatina y rosuvastatina) y lipofílicas (atorvastatina y simvastatina). El pico máximo de acción de la *HMG CoA reductasa* es durante la noche, por lo tanto, se recomienda administrarlas dos horas después de la cena, sin embargo, la rosuvastatina y atorvastatina pueden darse a cualquier hora, por ser de vida media larga. La lovastatina puede administrarse con los alimentos, las demás, con el estómago vacío. En líneas generales son muy bien toleradas, la mayoría se metabolizan por el citocromo P-450 mediante un proceso de glucuronización, a excepción de la pravastatina que se prefiere cuando se quiera evitar la interacción medicamentosa. La incidencia de efectos indeseables en general es de 2% a 3%; elevan las aminotransferasas en 0,5% y 2%, sobre todo si hay antecedentes alcohólicos o hepatitis crónica. Deben evitarse en hepatopatías, embarazo y lactancia. La elevación de las aminotransferasas es dosis dependiente y deben ser retiradas en caso de que se eleven tres veces su valor normal. Antes de iniciar un tratamiento con estatinas, deben pedirse las pruebas hepáticas y CPK total, sobre todo si se utilizan dosis altas, repetirlas a los 3 y 6 meses; si se mantienen normales, cada seis meses.

La miotoxicidad (rabdomiólisis y mioglobinuria) es extremadamente rara; las mialgias leves son más frecuentes (5% a 10%), mientras que la miopatía es rara. Cuando se sospecha alteraciones musculares, se debe solicitar la creatina-fosfoquinasa total (CPK-T), en caso de elevarse más de dos veces su valor normal, se considera como positiva tolerable, por lo que se reduce la dosis y se repite a las 6 semanas; si persiste el mismo valor, se suspende el tratamiento. Si se eleva más de 4 veces, se considera como efecto adverso grave y se retirará de inmediato. Hay factores predisponentes para las alteraciones musculares, como edad mayor de 75 años, bajo peso, hipotiroidismo, insuficiencia renal o hepática, polimialgia reumática, miopatías primarias, empleo de corticoesteroides y otros medicamentos que interfieren en el metabolismo de las estatinas (fibratos, como el gemfibrozil, ciclosporina, antirretrovirales, imidazólicos y macrólidos). Otros efectos menores son la erupción cutánea, trastornos gastrointestinales, alteraciones del sueño y muy raramente cataratas.

Las estatinas poseen acciones pleiotrópicas (mejoran la función endotelial), a la cual se le atribuyen buena parte de su efectividad cardiovascular. El mecanismo propuesto, ha sido la reducción de la síntesis de moléculas distintas al colesterol que también se obtienen como productos intermedios por la vía del mevalonato y que por acción de varias enzimas (*farnesil-pirofosfatasa* y *geranyl-pirofosfatasa*) que generan sustancias isoprenoides que son frenadoras

naturales de la óxido nítrico sintetasa (NOS2), por lo tanto, aumentan la producción de óxido nítrico en el endotelio. Asimismo, se producen moléculas de adhesión, que bloquean la formación de las células espumosas.

Por diversas vías, estos fármacos, disminuyen la producción de sustancias inflamatorias celulares y de proteínas quimiotácticas de monocitos en las células endoteliales. También, son capaces de aumentar la producción de células progenitoras para la reparación del endotelio y son inmunomoduladoras. Además, disminuyen la progresión de la placa ateromatosa al reducir la proliferación y crecimiento del miocito fenotípicamente alterado. En resumen, las estatinas disminuyen la iniciación del proceso aterogénico, preservan y promueven la síntesis del óxido nítrico, ejercen un efecto antiinflamatorio, antitrombótico y, antiproliferativo al disminuir la infiltración de leucocitos, la producción de factores de proliferación, la agregabilidad plaquetaria, estrés oxidativo y la producción de *metaloproteinasas* por el macrófago; factores responsables de la génesis de la placa y la posterior ruptura. A continuación, se describen las diferentes intensidades de la terapia con estatinas; aunque algunas son más potentes como la atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina, la intensidad depende más de la dosis usada (**TABLA 71**).

**TABLA 71.** Intensidad de la terapia con estatinas y reducción promedio del LDL-C.

| Intensidad de la terapia con estatinas | Reducción promedio del C-LDL-C | Fármacos y dosis diarias (mg)  |
|--|--------------------------------|--|
| <b>Alta intensidad*</b>                | ≥50%                           | Atorvastatina 40-80<br>Rosuvastatina 5-20**<br>Simvastatina/ezetimiba 40-80/10   |
| <b>Moderada intensidad</b>             | 30%-50%                        | Atorvastatina 10-20<br>Rosuvastatina 5-10<br>Simvastatina*** 40<br>Simvastatina/ezetimiba 10-20/10<br>Pravastatina 40-80<br>Lovastatina 40<br>Fluvastatina XL 80<br>Fluvastatina 40 (dos dosis)<br>Pitavastatina 2-4 |
| <b>Baja intensidad</b>                 | <30%                           | Simvastatina 10<br>Simvastatina/ezetimiba 10/10<br>Pravastatina 10-20<br>Lovastatina 20<br>Fluvastatina 20-40<br>Pitavastatina 1   |

\* La terapia de alta intensidad muestra mayor reducción de riesgo cardiovascular sin diferenciar el tipo de estatina. \*\* Dosis de seguridad recomendable < de 10 mg. \*\*\* Ocasiona efectos indeseables importantes, cuando la dosis supera los 40 mg.

**Derivados del ácido fibríco.** Los fibratos son poco útiles en el tratamiento de la hipercolesterolemia; ellos incrementan la actividad de la *lipoproteína-lipasa*, enzima que hidroliza los triglicéridos de la VLDL-C; también reducen, pero en menor intensidad la síntesis de colesterol total y aumentan su excreción biliar. Por otra parte, elevan la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y en el músculo por lo que disminuyen la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos, como las VLDL-C. Generan aumento de la HDL por acción agonista sobre los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, mejor conocidos como PPAR  $\alpha$ ; de esta forma promueven la síntesis de ApoA-1, componente esencial de las lipoproteínas de alta densidad. Reducen triglicéridos (entre 20%-50%), bajan la LDL-C en 5% a 15% y, aumentan el HDL en un 10%. Aunque su capacidad de reducir morbimortalidad o puntos cardiovasculares estratégicos no es tan robusta como las estatinas, existen algunos estudios prospectivos que evidencian reducción de eventos mayores (infarto no fatal). Sus efectos adversos son generalmente leves: trastornos gastrointestinales 5%, erupción cutánea alérgica 2% y, elevación de enzimas musculares ( $<3$  veces su valor) o hepáticas (3 veces su valor) 1%. La litiasis biliar (por llevar más colesterol a la bilis), muy temida con fibratos antiguos (clofibrato), es rara con los de nueva generación; de todas formas, se recomienda evitar su uso en pacientes con esta patología. Incrementan los efectos de la warfarina y de los hipoglucemiantes orales.

El más usado y de primera generación fue el gemfibrozil a dosis de 600 a 1.200 mg VO/día, repartidos en dos tomas; los de segunda generación, usan una dosis diaria, el bezafibrato 600 mg VO, ciprofibrato 100 mg VO y el fenofibrato 145 mg VO. Tanto el fenofibrato como el ciprofibrato, son seguros para combinar con estatinas, siempre y cuando se realice periódicamente el monitoreo estricto de las pruebas hepáticas y musculares y, en muchos casos es prudente reducir las dosis de estas últimas. El gemfibrozil no se recomienda combinarlos con estatinas, ya que este inhibe notablemente su metabolismo hepático de glucuronización, eleva sus niveles séricos y con ello los efectos adversos.

Además de sus efectos sobre los lípidos séricos, los fibratos tienen otras acciones que pueden modificar la progresión de una placa de ateroma. La mayoría de los fibratos reducen la concentración de algunos factores de coagulación, mejoran la fibrinólisis y disminuyen la reactividad plaquetaria. De estas acciones, la más consistentemente reportada es sobre el fibrinógeno; el ciprofibrato, fenofibrato y bezafibrato disminuyen su concentración entre 12% y 45% y el descenso observado es significativamente mayor que lo alcanzado con las estatinas: como consecuencia, la viscosidad sanguínea disminuye. Otros factores de coagulación que son modificados favorablemente por los fibratos son el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) y el factor VII; los niveles de PAI-1 disminuyen con cualquier tratamiento que disminuya los triglicéridos séricos. La reducción del PAI-1 causada por los fibratos parece ser debida además por inhibición de su síntesis hepática.

**Ácido nicotínico (niacina).** El ácido nicotínico, junto con las resinas de intercambio catiónico, constituye una alternativa en pacientes con niveles elevados de LDL-C que no toleren las estatinas y que tengan contraindicación para los fibratos. Se usa para la dislipidemia mixta, particularmente cuando se acompaña de HDL baja. Inhiben la movilización de ácidos grasos libres de los tejidos periféricos por lo que reducen la síntesis hepática de triglicéridos, además



disminuyen la producción y secreción de VLDL-C hepática; reducen la conversión de VLDL-C a IDL, por lo tanto, se produce menos LDL-C y aumentan la síntesis de HDL. Logran disminuir notablemente las VLDL-C en 20% a 50%, LDL-C en 10% a 25%, y aumenta la HDL un casi 30%. Los sofocos (*flushing*) inducidos por el ácido nicotínico están mediados principalmente por la liberación de la prostaglandina D<sub>2</sub> que actúa sobre los receptores muscarínicos de los macrófagos dérmicos. Los inhibidores de las prostaglandinas, tales como la aspirina, a dosis de 100 mg VO día, ayudan a contrarrestar parcialmente estos efectos. Recientemente se ha asociado a la molécula el laropiprant (antagonista del receptor D<sub>2</sub> de prostaglandinas en la piel), antihistamínico selectivo con efecto local sobre la piel, a la dosis de 20 mg VO dos veces al día. Otros efectos adversos son: obstrucción nasal, irritación gástrica, acantosis *nigricans*, arritmias cardíacas, retinopatía reversible con degeneración de la mácula, elevaciones de las aminotransferasas e hiperuricemia. Es una alternativa hipolipemiante de segunda o tercera línea para prevención primaria en las hiperlipidemias IIa, IIb, IV y V; además, es uno de los pocos fármacos que aumenta la HDL-C. La dosis es de 1 a 3 g VO diarios.

**Resinas fijadoras de ácidos biliares.** Los ácidos biliares son sintetizados en el hígado a partir del colesterol, luego, son liberados a la luz intestinal; sin embargo, la mayoría son retornados nuevamente al hígado por un mecanismo de reabsorción activa en el íleon terminal, como parte de la circulación enterohepática para el control del colesterol. Las resinas de intercambio secuestran los ácidos biliares, los fijan a su molécula e impiden su reabsorción, aumentan la excreción de bilis en las heces y, con ella indirectamente el colesterol. El hígado, en consecuencia, utiliza sus reservas de colesterol para suplir el déficit generado y también se dispara, como respuesta compensadora la sobreexpresión de los receptores de LDL-C y con ello se remueve el LDL-C de la circulación sanguínea. Los más utilizados son el colestipol, colestiramina y colesevelam; reducen la LDL-C de 18%-25 %, no aumentan HDL y pueden generar elevación de los triglicéridos y de las VLDL-C, por lo que siempre deben asociarse a fármacos que disminuyan los niveles de triglicéridos. Tienen poco uso por sus efectos indeseables (flatulencia, dispepsia y disminuyen la absorción de vitaminas liposolubles A, D y K). Están contraindicadas en el embarazo y en la obstrucción biliar, sin embargo, pueden darse en pacientes con hepatopatías crónicas y en la lactancia. Pueden anular sus efectos la penicilina, hierro oral, hidroclorotiazida, fenobarbital, levotiroxina, propranolol, digitálicos, warfarina, acetaminofeno y los AINE. Se indican en la dislipidemia IIa, que no respondan a las estatinas o cuando estas no se toleren. Los pacientes deben tomar un complemento de vitaminas liposolubles. La dosis de colestiramina es de 8 a 20 g VO diarios y del colestipol de 10 a 20 g VO día. Al parecer, el colesevelam tiene menos efectos indeseables y reduce los niveles de glucemia y de hemoglobina glucosilada, por un mecanismo aún desconocido; la dosis es de 2.500 a 3.750 mg VO/día.

**Aceites de pescado.** Son ácidos grasos poliinsaturados, denominados así, en base a una nomenclatura especial, dada por el número de carbonos presentes entre el grupo metilo terminal (CH<sub>3</sub>) y el primer doble enlace de la molécula, al que se le añade el símbolo omega. El omega 3 tiene tres carbonos entre el metilo y el enlace doble y el omega 6 tiene 6 carbonos. La fuente de omega 3 puede ser de aceite vegetal o animal. El *aceite de origen vegetal* (contiene ácido alfa-linoleico) que proviene de la linasa, canola, soya, algunos vegetales verdes y nueces; una vez en el

organismo, el alfa-linoleico necesita ser procesado para obtener los productos finales requeridos, que son el EPA (ácido eicosapentanoico) y el DHA (ácido decohexanoico). El *aceite de origen animal* contiene el EPA y el DHA como elementos principales; al no necesitar ser procesados por el organismo, constituyen los medicamentos de primera línea. El salmón sin piel, atún, sardina, jurel y la caballa son fuentes alimenticias importantes de omega 3 de origen animal. Los esquimales utilizan la carne de foca y el aceite de ballena, como ingredientes principales de su alimentación, en ellos, son raros el infarto y el ACV isquémico y las trombosis en general. Los peces, forman DHA y EPA a partir del consumo y procesamiento del ácido alfa-linoleico vegetal marino, contenido en las algas y plancton. La dieta occidental, trajo consigo el consumo de omega 6 y con ello, el aumento de los eventos cardiovasculares y los omega 9 que no tiene acción sobre los lípidos. Lo ideal y lo que consumían nuestros antepasados, era mucho omega 3 y poco omega 6, relación que es beneficiosa.

El mecanismo de acción del omega 3, es mediante el aumento del catabolismo de los triglicéridos, la betaoxidación de los ácidos grasos en el hígado y reducir la producción de la VLDL-C; además, los ácidos EPA y DHA no son buenos sustratos para las enzimas que sintetizan los triglicéridos y VLDL-C. Disminuyen los triglicéridos en dosis superiores a 2 g día y hay evidencias que reducen la enfermedad coronaria, tanto en prevención primaria como en la secundaria (angina inestable, infarto del miocardio y revascularización miocárdica), aunque nunca como las estatinas. Son útiles en el tratamiento de las dislipidemias tipo II, IV y V. Producen dispepsia y diarrea, no disminuyen la LDL-C y solo aumentan un 5% las HDL.

**Ezetimiba.** Este fármaco inhibe la proteína NPC1L1 (*Niemann-Pick C1 like 1*) del enterocito, implicada en la absorción de colesterol por el ribete en cepillo de la célula intestinal; por esta razón, disminuye la síntesis de VLDL-C y por ende la producción de LDL-C por el hígado. En consecuencia, ocurre una sobreexpresión de los receptores de LDL-C de la célula hepática, por lo que aumenta su depuración. Como monoterapia no es muy potente, solo reduce el colesterol LDL-C en 18%, triglicéridos en 5% y eleva la HDL en 1% a 5%; pero al combinarlo con estatinas, aumenta la capacidad hipolipemiente. Sin embargo, hay controversias sobre su real utilidad; la dosis es de 10 mg VO día; algunos laboratorios le asocian 20 y 40 mg de simvastatina.

## Bibliografía

- Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Estatinas para la prevención de enfermedades cardiovasculares en adultos: Informe de evidencia y revisión sistemática para el grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. JAMA. 2016; 316: 2008.
- Colesterol Treatment Trialists' Collaboration. Eficacia y seguridad de la terapia con estatinas en personas mayores: un metanálisis de datos de participantes individuales de 28 ensayos controlados aleatorios. Lancet. 2019; 393: 407.
- Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Seguridad y eficacia a largo plazo de la reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad con la terapia con estatinas: seguimiento de 20 años del estudio de prevención coronaria del oeste de Escocia. Circulación. 2016; 133: 1073.
- Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Eficacia y seguridad de reducir el colesterol LDL en pacientes mayores: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios. Lancet. 2020; 396: 1637-1641.

- Grundey SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(24): e3168-e3209.
- Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. Actualización enfocada de 2017 de la vía de decisión de consenso de expertos del ACC de 2016 sobre el papel de las terapias sin estatinas para reducir el colesterol LDL en el manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular arterosclerótica: informe del grupo de trabajo del Colegio Americano de Cardiología sobre vías de decisión de consenso de expertos. J Am Coll Cardiol. 2017; 70: 1785-1822.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. ESC Scientific Document Group. Link: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Dyslipidaemias-Management-of>. Eur Heart J. 2020; 41: 111-188.
- Morales Briceño Eduardo, Acquatella Harry. Nuevas Guías para el tratamiento de los aumentos de colesterol. Riesgos versus metas. Gac Méd. Caracas dic. 2017; vol. 125 no. 4.
- Orkaby AR, Driver JA, Ho YL, et al. Asociación del uso de estatinas con todas las causas y mortalidad cardiovascular en veteranos estadounidenses de 75 años o más. JAMA. 2020; 324: 68-78.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Asociación entre la reducción del C-LDL y la reducción del riesgo cardiovascular entre diferentes intervenciones terapéuticas: una revisión sistemática y un metanálisis. JAMA. 2016; 316: 1289.
- Stone NJ, Robinson Jg, Lechsteitein et al. ACC/AHA 2013. Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ATP IV). J Am Coll Cardiol. 2014; 63: 2889-2934.
- Taylor AJ. Extended release niacin or ezetimibe and carotid intima media thickness. N Engl J Med. 2009; 361: 2113-22.
- The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2011; 32: 1769-1818.
- Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, et al. Reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares entre hombres con elevaciones primarias de los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad de 190 mg/dL o más: análisis del ensayo aleatorizado de 5 años WOSCOPS (Estudio de prevención coronaria del oeste de Escocia) y seguimiento observacional de 20 años. Circulación. 2017; 136: 1878-1882.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2016; 374: 2021-2031.
- Zhou Z, Ofori-Asenso R, Curtis AJ, et al. Asociación del uso de estatinas con supervivencia libre de discapacidad y enfermedad cardiovascular entre adultos mayores sanos. J Am Coll Cardiol. 2020; 76: 17-22.

## CAPÍTULO 53

# DIABETES MELLITUS

MARITZA DURÁN, LEDWIN RODRÍGUEZ, GENOVEVA PEDRIQUE

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus agrupa un conjunto de trastornos metabólicos cuya característica principal es la hiperglucemia como consecuencia de la deficiente secreción de insulina, su acción periférica o ambas y su causa obedece a una compleja interacción de factores genéticos y ambientales. La hiperglucemia crónica de la enfermedad se asocia a largo plazo con daño y disfunción de múltiples órganos y sistemas, especialmente los ojos, riñones, corazón, SNC, vasos sanguíneos y nervios. Para el año 2021 según los datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), se contaba con cerca de 536,6 millones de adultos entre 20 y 79 años con diabetes, lo que representaba el 10,5% de la población mundial. Se estima que para el año 2045 esta prevalencia aumente en un 51% es decir que habrá 783,2 millones de personas con diabetes mellitus; un 12,2% de la población mundial. Los países donde se estima que ocurrirá un mayor aumento, son los de mediano y bajos ingresos; actualmente 3 de cada 4 adultos con diabetes viven en estos países. En Centro y Suramérica, la prevalencia de diabetes, es de 9,5%. En el año 2021 la diabetes fue responsable de 6,7 millones de muertes en el mundo. La prevalencia de esta enfermedad aumenta con la edad y en Venezuela es de 12,3%; casi 2,5 millones de venezolanos viven con diabetes y más de 7 millones están en alto riesgo.

El despistaje de la diabetes se debería realizar a cualquier edad y anualmente, en particular con los siguientes factores de riesgo: índice de masa corporal  $>$  de 25 kg/m<sup>2</sup>, historia familiar en primer grado con diabetes, prediabetes, diabetes gestacional, mortinatos o fetos macrosómicos ( $>$ 4 kg), enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, triglicéridos  $>$ 250 mg/dL, HDL-colesterol  $<$ 35 mg/dL, síndrome de ovario poliquístico y sida.

La diabetes mellitus se clasifica en cuatro categorías principales: diabetes tipo 1; tipo 2; tipos específicos debido a otras causas (síndromes monogénicos, enfermedades del páncreas exocrino y por medicamentos) y diabetes gestacional (**TABLA 72**).

La diabetes tipos 1 y 2 son enfermedades poligénicas, con diferentes variantes y factores ambientales (dietéticos, disruptores endocrinos y alteración en la microbiota intestinal); los cuales interactúan para generar una pérdida progresiva de la cantidad y función de las células pancreáticas  $\beta$ , que conduce a la hiperglucemia. A continuación se describen los diferentes estados hiperglucémicos: diabetes tipo 1 y 2, prediabetes, diabetes gestacional y síndromes de resistencia a la insulina.

**TABLA 72.** Clasificación etiológica de la diabetes mellitus.

- 
- I. Diabetes tipo 1:
    - a. Autoinmune
    - b. Idiopática
    - c. LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*)
  - II. Diabetes tipo 2
  - III. Otros tipos de diabetes:
    - a. Defectos genéticos en la función de las células  $\beta$ : MODY 1 al 7.
    - b. Defectos genéticos en la acción de la insulina.
    - c. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía/trauma, neoplasia.
    - d. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, hipertiroidismo.
    - e. Inducido por químicos y fármacos: corticoesteroides, hormonas tiroideas.
    - f. Infecciones: rubéola congénita, citomegalovirus.
    - g. Formas raras de diabetes autoinmune.
    - h. Otros trastornos genéticos que a veces se asocian con diabetes: síndrome de Down, Klinefelter y Turner.
  - IV. Diabetes gestacional
- 

**Diabetes tipo 1 (DM1).** Comprende el 5%-10% de todos los diabéticos; se presenta con mayor frecuencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes; aunque puede ocurrir en cualquier grupo etario. Se caracteriza por disfunción y destrucción autoinmune progresiva de las células pancreáticas  $\beta$ , que resulta en un déficit absoluto de insulina. Se asocia con mutaciones en el HLA y, antes de detectarse existen niveles circulantes de anticuerpos contra la insulina, *ácido glutámico* carboxilasa, tirosina fosfatasa IA-2 y/o transportador de zinc 8; cuando no se consiguen estos factores se le denomina idiopática. Se han identificado tres estadios distintos que ilustran la progresión de la enfermedad hasta su diagnóstico: estadio 1 caracterizado por autoinmunidad y normoglucemia; estadio 2 comienza la disglucemia y el estadio 3 donde aparece la hiperglucemia y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

**Diabetes tipo 2 (DM2).** Constituye alrededor del 90%-95% de todas las formas de diabetes, está caracterizada por un estado de resistencia a la acción de la insulina, la cual se desarrolla con depósito de grasa ectópica en el hígado, músculos y el páncreas; esto causa inflamación, estrés metabólico, disfunción y muerte de las células  $\beta$  del páncreas, lo que lleva a un déficit para la secreción de insulina; por esta razón la obesidad es un factor de riesgo mayor para diabetes tipo 2. Al inicio de la enfermedad los pacientes no necesitan insulina para su control y pueden responder a los cambios en el estilo de vida y/o a los antidiabéticos orales.

**Prediabetes.** Es el término utilizado para pacientes que no cumplen con los criterios de diabetes, pero la glucemia está elevada y poseen mayor riesgo para desarrollar la enfermedad. Se acompaña con mayor frecuencia de obesidad, hiperinsulinemia y dislipidemia; esta última con un perfil aterogénico (aumento de triglicéridos y LDL-colesterol con HDL-colesterol bajo). Presentan glucemias en ayunas entre 100 y 125 mg/dL, lo que se conoce como **alteración de la glucemia en ayunas** o una prueba de tolerancia a la glucosa oral a las dos horas con glucemia entre 140 y 199 mg/dL, denominada **intolerancia a la glucosa**. Esta condición es reversible si se controla estrictamente con terapia médica nutricional, disminución de peso en caso y ejercicio físico.

**Diabetes gestacional.** Se define como la diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de la gestación sin haber estado presente antes del embarazo. Es una alteración diferente a la embarazada con diabetes preexistente, aunque en ambos casos se trata de embarazos de alto riesgo, que ameritan un tratamiento estricto. En líneas generales se recomienda hacer el despistaje en la primera visita prenatal. Su importancia radica en las múltiples complicaciones que pueden ocurrir y que influyen sobre el embarazo y el feto.

**Síndrome de resistencia a la insulina.** La resistencia a la insulina se debe a una alteración no definida en la vía de señalización. Comprenden varios desórdenes uno de los cuales es el **síndrome metabólico**, que incluye hipertensión arterial, HDL-colesterol bajo, triglicéridos elevados, obesidad central (abdominal), prediabetes, diabetes y enfermedad cardiovascular acelerada. Otros componentes asociados son la acantosis *nigricans*, signos de hiperandrogenismo y el síndrome de ovarios poliquísticos.

Las cifras normales de insulinemia basal en el adulto oscilan entre 5-20  $\mu\text{UI/mL}$ . Aunque no existen valores aprobados por consensos internacionales para la hiperinsulinemia se puede sospechar su existencia en pacientes con síntomas sugestivos de hipoglucemia reactiva, posterior a la ingesta de carbohidratos refinados. Al hacer la curva de tolerancia a la glucosa con 75 g de glucosa se puede implementar la medición de los niveles de insulina y son sugestivos de hiperinsulinemia los siguientes valores: ayunas =  $>12 \mu\text{UI/mL}$ ; poscarga a la hora =  $>100$  y a las 2 horas =  $>60$ .

**El índice HOMA** (*Homeostasis Model Assesment*) se ha usado como modelo matemático computarizado para medir la relación entre la insulina y la glucosa y así poder predecir el estado de disfunción de las células pancreáticas  $\beta$  y, por ende, la insulinoresistencia. Este método está en desuso debido al alto coeficiente de variabilidad que presenta (31%); de manera que es poco confiable en la práctica clínica, sin embargo, su uso sigue vigente para fines de investigación. Valor normal =  $<2$ . Insulinoresistencia =  $>2,5$ .

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos pacientes diabéticos adultos son asintomáticos, sin embargo, cuando las manifestaciones clínicas aparecen son notables la polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso inexplicable; además, piodermitis, furúnculos, ántrax, candidiasis, necrobiosis, xantomias, intertrigo, úlceras de miembros inferiores, vulvovaginitis, balanitis, atrofia de los alvéolos dentarios, gingivitis, piorrea y parodontosis. Son frecuentes las diarreas, síndrome de malabsorción intestinal, gastroparesia y esteatosis hepática. Hay inmunodeficiencia con predisposición a infección urinaria, septicemias y tuberculosis. Las complicaciones de la diabetes pueden ser agudas (cetoacidosis diabética, síndrome hiperosmolar no cetósico y el coma hipoglucémico) y crónicas como la macroangiopatía, microangiopatía (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética). La macroangiopatía se describe con gran frecuencia en las arterias de los miembros inferiores (pie diabético), corazón y cerebro; se caracteriza por gangrena de los miembros inferiores, infarto del miocardio e ictus. La microangiopatía se destaca por alteraciones tempranas y marcadas de las arterias de la retina y el riñón.

## DIAGNÓSTICO

El hallazgo de hiperglucemia generalmente se hace en forma casual en un gran número de pacientes; sin embargo, se considera diagnóstico de diabetes cuando se cumplen cualquiera de los siguientes criterios:

1. **Síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable) y glucemia al azar igual o mayor de 200 mg/dL (11,1 mmol/L).** Una glucemia al azar es aquella obtenida en cualquier momento del día, sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última comida.
2. **Glucemia en ayuno igual o mayor a 126 mg/dL (7 mmol/L).** Se entiende por ayuno un período de 8 horas sin ingesta calórica.
3. **Glucemia igual o mayor de 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las dos horas, con la prueba de tolerancia a la glucosa oral.**
4. **Hemoglobina A1c (HbA<sub>1c</sub>)  $\geq$ 6,5%.** Este análisis debe estar estandarizado siguiendo el método del DCCT (*Diabetes Control and Complication Trials*).

Si no existen síntomas típicos de diabetes, o una hiperglucemia importante, ni ha ocurrido una descompensación metabólica aguda, cualquiera de los tres métodos señalados debe ser repetido posteriormente y sin demora para confirmar el diagnóstico.

Se considera definitorio de **prediabetes** cuando se cumple cualquiera de los siguientes criterios: glucemia en ayuno entre 100 y 125 mg/dL; prueba de tolerancia a la glucosa oral con glucemia a las dos horas de 140 a 199 mg/dL y HbA<sub>1c</sub> entre 5,7% y 6,4%.

**Diagnóstico de DM gestacional.** En la primera visita prenatal debe evaluarse el riesgo de diabetes gestacional; si bien se debe hacer un despistaje universal con medición de glucemia en ayunas es importante identificar aquellas pacientes con factores de riesgo para desarrollar esta complicación, como obesidad, historia personal de diabetes gestacional, glucosuria, antecedentes de complicaciones obstétricas e historia familiar de diabetes (primer grado de consanguinidad). Si estas mujeres con alto riesgo no presentan diabetes en la evaluación inicial, deben ser reevaluadas entre las semanas 24 y 28 de la gestación. Actualmente se aceptan dos métodos de despistaje, de 1 y 2 pasos recomendados por la Asociación Americana de Diabetes ADA.

**Método de un solo paso.** Se mide la glucemia en ayuno, a la hora y a las dos horas de administrar 75 g de glucosa anhidra en mujeres con edad gestacional de 24 a 28 semanas, sin diagnóstico conocido de diabetes. La prueba se hace en la mañana después de un ayuno de al menos 8 horas. El diagnóstico de DM gestacional se hace cuando se excede cualquiera de los siguientes puntos (**TABLA 73**).

**TABLA 73.** Diagnóstico de DM gestacional con carga de glucosa de 75 g de glucosa (1 solo paso).

|         | mg/dL | mmol/L |
|---------|-------|--------|
| Ayunas  | >92   | 5,1    |
| 1 hora  | >180  | 10,0   |
| 2 horas | >153  | 8,5    |



Estrategias para la detección y diagnóstico de los trastornos hiperglucémicos durante el embarazo. En la primera visita prenatal medir la glucemia plasmática en ayunas o glucemia aleatoria y la HbA<sub>1c</sub>.

1. Si los resultados indican diabetes, seguimiento y tratar igual que una diabetes preexistente.
2. Si la glucemia en ayunas es menor de 92 mg/dL, debe practicarse una prueba de tolerancia a la glucosa oral con 75 g entre las semanas 24-28 del embarazo.
3. Practicar una glucemia en ayunas posparto (2-6 semanas). Se recomienda repetir una prueba de tolerancia si la paciente ha tenido diabetes gestacional.
4. Las mujeres con diabetes gestacional deben ser reevaluadas 6 semanas después del parto para reclasificarlas con respecto al diagnóstico de la enfermedad, y deben ser seguidas posteriormente para investigar el desarrollo de diabetes o prediabetes, con pruebas de despistaje al menos cada 3 años de por vida.

### Prueba de tolerancia a la glucosa oral

No debe hacerse en personas cuya glucemia en ayunas sea igual o mayor de 126 mg/dL o con glucemia al azar igual o mayor de 200 mg/dL. La carga se hace con 75 g de glucosa anhidra diluida en 300 mL de agua, y debe ingerirse durante 5 minutos. Para su correcta ejecución deben cumplirse las siguientes condiciones: ayuno de 8 horas, evitar las restricciones dietéticas tres días antes de la prueba (comer lo de siempre y de todo), no cambiar la actividad física, no hacer la prueba en presencia de infección o enfermedad intercurrente, omitir los medicamentos que puedan alterar las cifras de glucemia, no fumar durante la prueba y permanecer sentado durante ella. Las determinaciones de glucemia se hacen con el paciente en ayunas y a las dos horas después de haber ingerido la carga de glucosa. Esta prueba se considera actualmente el *estándar de oro*. Los resultados que se pueden obtener son los siguientes:

- **Normal.** Cifras de glucemia a las dos horas <140 mg/dL (7,8 mmol/L).
- **Intolerancia a la glucosa.** Cifras de glucemia a las dos horas entre 140 y 199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L).
- **Glucemia en ayunas alterada.** Cifras de glucemia en ayunas entre 101 y 125 mg/dL (5,6-7 mmol/L).
- **Diabetes mellitus.** Cifras de glucemia a las dos horas >200 mg/dL (11,1 mmol/L).

### TRATAMIENTO

Es importante que el tratamiento de la diabetes esté centrado en el paciente; considerar sus necesidades individuales, sus comorbilidades y su pronóstico. Respetar sus preferencias y valores, tomando en cuenta los determinantes sociales de salud. Según estas consideraciones se tendrán metas de control no solo glucémico, sino también de lípidos, presión arterial y suspensión del tabaquismo.

La diabetes tiene una alta carga financiera para los individuos; particularmente cuando los pacientes no son adecuadamente controlados y presentan complicaciones. En la diabetes, el objetivo del tratamiento es reducir la glucemia, la incidencia de complicaciones y la mortalidad. La decisión de implementar un tratamiento intensivo se basa en las características del paciente; el plan de evaluación y tratamiento debe incluir:

**1. Evaluación del riesgo de complicaciones de la diabetes**

- a. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) e historia de Insuficiencia cardíaca.
- b. Factores de riesgo para ECVA y cálculo del riesgo a 10 años de ECVA.
- c. Clasificación de la enfermedad renal crónica.
- d. Riesgo de hipoglucemia.
- e. Evaluación de la retinopatía.
- f. Evaluación de la neuropatía.

**2. Metas**

- a. Establecer metas de HbA<sub>1c</sub> y de rangos de glucosa sanguínea.
- b. Establecer metas de la hipertensión arterial.
- c. Metas de automanejo de la diabetes.

**3. Plan terapéutico**

- a. Manejo del estilo de vida.
- b. Terapia farmacológica: glucocéntrica y de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y renal
- c. Uso de monitoreo de glucosa y de dispositivos de liberación de insulina
- d. Referir para educación, nutricionista, entre otros.

Los cinco pilares fundamentales del tratamiento son: control (glucemia, presión arterial y lípidos), educación del paciente y su familia, ejercicio físico, terapia nutricional y el tratamiento farmacológico.

**Control glucémico**

**HbA<sub>1c</sub>.** Debe realizarse al momento del diagnóstico y 2 veces al año en pacientes con metas logradas y cada 3 meses en los que no las han alcanzado. Usar un método estandarizado internacionalmente. Pueden alterar sus resultados las condiciones que afecten el recambio de los glóbulos rojos, tales como las hemoglobinopatías, transfusiones, fármacos que estimulan la eritropoyesis, enfermedad renal avanzada y el embarazo (**TABLA 74**).

**TABLA 74.** Metas de la HbA<sub>1c</sub>.

| HbA <sub>1c</sub> | Población  |
|-------------------|--|
| <7%               | Para la mayoría de adultos, no embarazadas y sin hipoglucemia significativa  |
| 7%-7,5%           | Adultos mayores por otra parte sanos, con pocas condiciones comórbidas, función cognitiva intacta y adecuado estado funcional                            |
| <8%               | Para pacientes con expectativa de vida limitada, donde el riesgo del tratamiento supera los beneficios, con deterioro cognitivo o dependencia funcional. |

**Glucemia**

- Glucosa plasmática capilar preprandial: 80-130 mg/dL.
- Glucosa plasmática capilar posprandial pico: <180 mg/dL.

En pacientes propensos a variabilidad glucémica (DM1 o DM2 con grave deficiencia de insulina), el control glucémico se evalúa mejor con una combinación de monitoreo sanguíneo intermitente o continuo de glucosa y medición de HbA<sub>1c</sub>. Para muchos pacientes con diabetes, particularmente DM1, el monitoreo continuo de glucosa con dispositivos, es clave para evaluar la respuesta y alcanzar las metas de tratamiento.

### **Presión arterial**

- Individuos diabéticos con hipertensión arterial y alto riesgo cardiovascular <130/80 mm Hg.
- Individuos diabéticos con hipertensión arterial y bajo riesgo cardiovascular o con alto riesgo de eventos adversos por control intensivo de presión arterial <140/90 mm Hg.
- Embarazadas con diabetes e hipertensión preexistente 110-135/85 mm Hg.

### **Control lipídico**

- Se establecen de acuerdo al perfil de riesgo cardiovascular, incluyen el uso de estatinas y cambios de estilo de vida. El LDL-colesterol es el objetivo primario, y como objetivo secundario el colesterol No-HDL.
- Diabéticos tipo 2 en muy alto riesgo, se recomienda disminución de LDL-colesterol de  $\geq 50\%$  del basal, una meta de LDL-colesterol <55 mg/dL y como objetivo secundario colesterol No-HDL <70 mg/dL.
- Diabéticos tipo 2 en alto riesgo cardiovascular se recomienda disminución de LDL-colesterol a <70 mg/dL. Como objetivo secundario colesterol No-HDL <100 mg/dL.
- En prevención primaria (sin enfermedad cardiovascular), individuos entre 40-75 años: usar estatinas de moderada intensidad.
- Para pacientes con diabetes entre 20-39 años con factores de riesgo adicionales es razonable iniciar estatinas y cambios de estilo de vida.
- Usar estatinas en pacientes con diabetes tipo 1, con alto o muy alto riesgo cardiovascular.
- No usar estatinas en mujeres premenopáusicas que estén considerando el embarazo.

### **Educación del paciente y la familia**

El apoyo psicológico es importante para el diabético y su familia. Se debe aceptar la realidad de una enfermedad crónica, pero que puede ser controlada con la constante cooperación del paciente y su grupo familiar. Valorar la capacidad intelectual y la situación laboral del enfermo; restringir las funciones de aviadores, conductores profesionales de vehículos pesados, albañiles, electricistas, bomberos, cocineros, panaderos y mineros. Se debe dedicar especial atención al aseo personal, cuidar su dentadura y visitar al dentista por lo menos dos veces al año. Es fundamental el cuidado de los pies debido a la gran facilidad de presentar abrasiones, heridas, ampollas y micosis superficiales que pueden conducir a una infección grave y la gangrena, que lleva a muchos pacientes a la amputación de las extremidades. El lavado de los pies debe hacerse diariamente con agua tibia y un jabón suave no irritante; el secado debe ser cuidadoso, con toalla tersa, especialmente entre los dedos (revisarlos minuciosa y continuamente en busca de lesiones); frotarlos suavemente con cremas lubricantes a base de lanolina y de (metil o propilparabeno); usar talco en caso de transpiración para evitar la humedad. Evitar las sustancias irritantes como tintura de yodo, alcohol, Merthiolate. Cortar las uñas en forma recta sin recortar las esquinas

ni herir la piel; nunca más cortas que los tejidos blandos vecinos. Los pacientes con trastornos de la visión no deben cortarse por sí mismos las uñas o los callos. En caso de uñas encarnadas o grandes callosidades se debe buscar la ayuda de un podólogo. Usar medias de lana o algodón, sin elásticas; sin costuras o remiendos; y zapatos suaves, punta amplia, tacones anchos y bajos, que se adapten cómodamente al arco del pie y a los talones (siempre inspeccionar que no tengan cuerpos extraños como clavos o piedrecillas). Nunca andar descalzo, deben evitarse pantuflas, zuecos y chancletas que dejen al descubierto gran parte del pie.

### **Actividad física**

El ejercicio físico debe ser bien estructurado y diseñado para mejorar la aptitud física. El ejercicio reduce la glucemia por aumento de su utilización periférica y disminuye la resistencia a la insulina. La mayor intensidad y frecuencia del trabajo muscular mejoran la situación metabólica y disminuyen los requerimientos de insulina o hipoglucemiantes orales. El ejercicio aeróbico moderado y regular, se ha asociado a menor mortalidad cardiovascular y por todas las causas; así como a mejor entrenamiento cardiovascular, parámetros glucémicos y lipídicos, disminución de la circunferencia abdominal y del IMC. La actividad física y el ejercicio debe tomar en cuenta el tipo de diabetes, la edad, nivel de entrenamiento, actividad, y la presencia de complicaciones. Para los niños y adolescentes con DM1, DM2 o prediabetes se recomiendan 60 minutos diarios de ejercicio aeróbico de intensidad moderada o vigorosa, adicionalmente actividades de fortalecimiento osteomuscular 3 días a la semana.

Los adultos con DM1 y DM2 deberían realizar 150 min por semana de actividad aeróbica, moderada a vigorosa, sin más de 2 días consecutivos sin actividad. El aumento de la duración debe ser progresivo. Además, realizar sesiones 2-3 veces a la semana de ejercicios de resistencia (pesas, elásticas) en días no consecutivos.

Se debe interrumpir el estar sentado cada 30 minutos; ejercicios de flexibilidad y balance (yoga) 2-3 veces a la semana. Promover el aumento de actividades no sedentarias (caminar, trabajo del hogar, jardinería, nadar, bailar). En diabéticos tipo 1 se debe tomar en cuenta la respuesta glucémica variable con el ejercicio. No se recomienda realizar prueba de esfuerzo de rutina antes de comenzar los ejercicios; sin embargo, se debe hacer una evaluación física exhaustiva, presencia de factores de riesgo cardiovascular, y estar alerta con las manifestaciones atípicas de la enfermedad arterial coronaria. Evaluar las condiciones que contraindican cierto tipo de ejercicios, como: HTA no controlada, retinopatía no tratada, neuropatía autonómica, neuropatía periférica e historia de úlceras en los pies.

En presencia de retinopatía proliferativa grave se contraindica el ejercicio aeróbico vigoroso o de resistencia por riesgo de hemorragia vítrea o desprendimiento de retina. En presencia de neuropatía periférica se deben usar medias y zapatos apropiados; las lesiones o heridas en el pie, se deben tratar de inmediato y evitar las actividades con carga de peso.

### **Terapia nutricional**

La terapia nutricional debe ser personalizada y evaluada por un especialista en nutrición; ya que esta puede disminuir la HbA<sub>1c</sub> hasta un 1,9%. El objetivo es promover patrones saludables de alimentación; enfatizar alimentos densos en nutrientes, porciones adecuadas que permitan

lograr las metas deseables para prevenir, retardar o controlar las complicaciones micro o macrovasculares. Tomar en cuenta las preferencias personales y culturales del paciente y, la familia debe estar presente. No existe una dieta estándar ideal para todos los diabéticos; se destacan: los bajos en calorías, el estilo mediterráneo y bajos en carbohidratos refinados. La mayoría de las guías recomiendan:

- Reducir la ingesta de calorías en individuos con sobrepeso. Alcanzar un déficit calórico de 250-500 kcal/día para promover la pérdida de 0,5-1 kg/semanal.
- Preferir las comidas con bajo índice glucémico y enfatizar los carbohidratos densos en nutrientes que son altos en fibra, al menos 14 g de fibra por cada 1.000 kcal (granos integrales, frutas, leguminosas, ensaladas verdes con aderezo de aceite de oliva y muchos vegetales no almidones). Evitar la ingesta de carbohidratos refinados (pasta, pan blanco, arroz, papas, entre otros).
- Reemplazar con agua la ingesta de bebidas azucaradas (sacarosa), inclusive jugos de frutas. Hacer énfasis en el consumo de agua (2 litros diarios).
- En pacientes que usen insulina, se debe educar sobre el impacto de los carbohidratos, proteínas y grasas sobre la glucemia y los tiempos de acción de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.
- La ingesta de proteínas debe estar entre 1,0 a 1,5 g/kg de peso ideal. Reducir a 0,6-0,8 g/kg en pacientes con enfermedad renal estadio 3 a 5 no en diálisis. En aquellos en hemodiálisis se recomienda 1,0 a 1,2 g/kg peso.
- Preferir comidas al estilo mediterráneo, rico en grasas mono y polinsaturadas; ricos en ácidos grasos omega 3 de cadena larga como el pescado, nueces, aceite oliva y semillas. Evitar las grasas *trans* y las grasas saturadas.
- Los suplementos dietéticos con vitaminas, minerales, hierbas o especias, no se recomiendan. Considerar suplementos de vitamina B o ácido fólico, sobre todo en los pacientes tratados con metformina.
- Los adultos con diabetes quienes ingieren alcohol, deben hacerlo de una manera moderada y eventual (no más de una bebida para las mujeres y dos para los hombres). Se debe educar al paciente para reconocer los síntomas y signos de hipoglucemia posterior a la ingesta de alcohol.
- Limitar el consumo de sodio a <2,3 g/día.
- El uso de edulcorantes no nutritivos (stevia, monk fruit, xilitol), como reemplazo de los productos endulzados con azúcar puede reducir la ingesta total de energía y de carbohidratos. Idealmente se debe estimular a disminuir el consumo de estas sustancias.
- La sarcopenia, definida como la pérdida de masa y fuerza muscular, es muy común en la diabetes, y está relacionada con el avance de la edad, la obesidad y el sedentarismo; hoy en día se sabe que se relaciona con trastornos cardiometabólicos y que está presente hasta en un 29% de los pacientes diabéticos. Entre las medidas más importantes para el tratamiento de la sarcopenia figuran: los ejercicios de resistencia y dietas hipocalóricas con una ingesta proteica de 1,2 a 1,4 g/kg. La dosis óptima de proteínas en cada comida en los adultos mayores debería ser de 30-45 g; esta cantidad puede ser alcanzada con alimentos más suplementos dietéticos.

## Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos

Se deben iniciar al momento del diagnóstico de la DM2, en conjunto con las medidas no farmacológicas. El objetivo del tratamiento es mantener al paciente normoglucémico, con HbA<sub>1c</sub> <7% para reducir las complicaciones macro y microvasculares. La selección del fármaco al inicio del tratamiento depende de la presentación clínicas y las comorbilidades.

- **Pacientes sin síntomas catabólicos, ausencia de enfermedad cardiovascular o renal.** La metformina es la opción de preferencia para iniciar el tratamiento. Las alternativas para pacientes que no pueden recibir metformina y la HbA<sub>1c</sub> es menor de 9% son las sulfonilureas, los agonistas del receptor GLP-1, los inhibidores de la enzima *dipeptidil-peptidasa 4* (DPP-4), inhibidores del cotransportador tubular sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), e insulina. Cuando la HbA<sub>1c</sub> se encuentra por encima de 9% se obtiene mejor resultado con el inicio temprano de insulina o como alternativa un agonista del receptor GLP-1.
- **Pacientes sin síntomas catabólicos y con enfermedad cardiovascular y/o renal.** Se sugieren los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de SGLT2 por su beneficio en las complicaciones cardiovasculares y renales. Los pacientes con insuficiencia cardíaca con o sin enfermedad renal se debe iniciar con inhibidores de SGLT2 y para pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica se prefiere como primera opción los agonistas del receptor de GLP-1 y como alternativa los inhibidores de SGLT2.
- **Pacientes con síntomas catabólicos.** La insulina esta indicada como tratamiento inicial.

Los fármacos hipoglucemiantes no insulínicos se pueden clasificar de la siguiente manera según su acción principal.

1. Sensibilizadores de insulina con acción hepática y en tejidos periféricos (músculo): biguanidas (metformina).
2. Sensibilizadores de insulina con acción hepática y sobre tejidos periféricos (músculo y tejido periférico): tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona).
3. Secretagogos.
  - Sulfonilureas de segunda generación: glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipezida.
  - Meglitinidas (repaglinida, nateglinida).
4. Inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa: acarbosa, miglitol, vogliobose.
5. Incretinas (agonistas del receptor péptido 1 similar al glucagón o *glucagon like peptide-1* o GLP-1); e inhibidores de la enzima *dipeptidil-peptidasa4* (DPP-4).
  - Antagonistas del receptor de GLP-1: exenatida, dulaglutida, semaglutida, liraglutida, lixisenatida.
  - Inhibidores de la enzima DPP-4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina, gemigliptina.
6. Inhibidores de SGLT2: ertuglifozina, dapaglifozina, canaglifozina, empaglifozina.

**Biguanidas.** El único fármaco perteneciente a este grupo comercializado es la metformina, actualmente considerada la primera línea de tratamiento para pacientes con DM2. Es eficaz, segura y de bajo costo. Disminuye la HbA<sub>1c</sub> entre 1,5% a 2%. Su mecanismo de acción aun se debate, se plantea que actúa directa o indirectamente en el hígado para disminuir la producción

de glucosa, aumenta la utilización de glucosa por el intestino e incrementa los niveles de GLP-1; a nivel molecular aumenta la sensibilidad periférica a la insulina mediante la activación de la *proteína cinasa activada por AMP* (AMPK) y su efecto en el metabolismo de las grasas. La dosis inicial es de 500 a 850 mg una o dos veces al día con las comidas, debe ajustarse gradualmente y la dosis máxima es de 2,55 g/día. Es necesario emplearlos con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y signos de hipoperfusión e hipoxia, falla hepática y TFG <60 mL/min debido al riesgo de acidosis láctica; y está contraindicado con TFG <30 mL/min. El efecto adverso principal es la intolerancia gastrointestinal (dolor, distensión abdominal y diarrea); se asocia a deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, por lo que se deben vigilar sus niveles periódicamente. Puede combinarse con otros hipoglucemiantes cuando la HbA<sub>1c</sub> se encuentra >1,5% del objetivo y con la insulina si la glucemia es >300 mg/dL o la HbA<sub>1c</sub> >10% con síntomas de hiperglucemia y/o catabolismo (pérdida de peso, hipertrigliceridemia, cetosis).

**Tiazolidinedionas.** Son compuestos que reducen la resistencia a la insulina mediante la unión al receptor nuclear PPAR- $\gamma$  (proliferador del peroxisoma- $\gamma$ ); su acción se ejerce en el músculo esquelético, tejido adiposo e hígado. La rosiglitazona y la pioglitazona son actualmente de uso limitado por sus efectos adversos como retención hídrica con edema y aumento de peso, incremento del tejido graso subcutáneo y osteoporosis, que se complican con fracturas; por lo tanto están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca, osteoporosis, cáncer de vejiga, historia de fracturas, enfermedad hepática y debe evitarse la combinación con insulina por el riesgo de sobrecarga hídrica e insuficiencia cardíaca. Las tiazolidinedionas además disminuyen las concentraciones plasmáticas de la terfenadina y los anticonceptivos orales, y no se deben usar en pacientes que reciben colestiramina, pues esta reduce la absorción de las tiazolidinedionas en un 70%. La pioglitazona se puede combinar con las sulfonilureas y la metformina. La dosis de pioglitazona es de 15 a 30 mg/día VO; máximo 45 mg/día.

**Sulfonilureas.** Las sulfonilureas clásicamente se dividen en 2 generaciones; actualmente se prefieren las de segunda generación en vista de la menor frecuencia de efectos adversos. Las más utilizadas son glibenclamida, gliclazida, glimepirida y glipizida. Mejoran el control de la diabetes a través de su efecto insulínico y disminuye la HbA<sub>1c</sub> 1%-2%. Este efecto es mediado por la activación de receptores que se encuentran unidos a los canales de potasio ATP-sensibles, los cuales son cerrados por las sulfonilureas lo que estimula la liberación de insulina.

Las sulfonilureas no son efectivas en DM1 ni en enfermos con pancreatometomía total. Están indicadas en la DM2 con hiperglucemia acentuada, en ausencia de síntomas catabólicos, cetosis o cuando no están disponibles la insulina y las incretinas; además, se pueden combinar con otros hipoglucemiantes orales. Los *efectos adversos* ocurren en un 3% de los pacientes y se observan con las sulfonilureas de primera generación y la glibenclamida; como la interacción farmacológica, aumento de peso, intolerancia gastrointestinal e hipoglucemia, a veces, de curso fatal. Se deben usar con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, pues disminuyen el precondicionamiento isquémico y producen un aumento del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), el cual se ha asociado al desarrollo de enfermedad coronaria.

- **Glibenclamida.** Tiene una acción de 10 a 24 horas. La dosis es de 2,5 a 5 mg VO diarios; dosis máxima de 20 mg, dividida en dos o tres tomas antes de las comidas.



- **Gliclazida.** Reduce más efectivamente la concentración de glucosa, tiene mejor tolerancia y menores efectos adversos, sobre todo menor riesgo de hipoglucemia. Iniciar con 30-60 mg/día, dosis máxima 120 mg.
- **Glimepirida.** Mejora la primera fase de secreción de la insulina y juega un rol importante en la reducción de la hiperglucemia posprandial. Tiene un inicio de acción más corto y una vida media más prolongada. Posee pocos efectos adversos. La dosis es de 2 a 8 mg VO diarios, antes del desayuno.
- **Glipizida.** Tiene una duración de 12 a 24 horas y la dosis puede iniciarse con 2,5-5 mg VO diarios antes del desayuno.

**Meglitinidas.** Estimulan la liberación de insulina durante la primera fase de secreción al cerrar los canales de potasio ATP dependientes de las células  $\beta$ , similares a las sulfonilureas. Su efecto es corto y rápido, se usan fundamentalmente para corregir la hiperglucemia posprandial.

- **Repaglinida.** Es un estimulante de la secreción de insulina derivado del ácido benzoico. Es útil para el tratamiento de la DM2, tiene una vida media muy corta y puede usarse en pacientes con insuficiencia renal, pero no con insuficiencia hepática. La dosis para pacientes con  $HbA_{1c} < 8\%$  es de 0,5 mg VO antes de cada comida y con  $HbA_{1c} > 8\%$  1 a 2 mg.
- **Nateglinida.** Es un derivado de la fenilalanina de acción rápida y de corta duración. Se indica la dosis de 60-120 mg VO día antes de las comidas.

**Inhibidores de la  $\alpha$ -Glucosidasa (Acarbosa).** Inhibe la  $\alpha$  glucosidasa en el intestino delgado para que los carbohidratos complejos no se conviertan en monosacáridos y sean absorbidos. Es útil en hiperglucemias a predominio posprandial y en ancianos; está contraindicada en pacientes con cirrosis o niveles de creatinina mayores de 2 mg/dL. Puede producir flatulencia, diarrea y dolor abdominal. La dosis es de 50 a 100 mg VO tres veces diarias, antes de las comidas.

## **Incretinas (agonistas del Péptido 1 similar al Glucagón) e inhibidores de la Dipeptidil-Peptidasa 4**

Actualmente se conoce que en la DM2 con hiperglucemia la acción de las incretina se encuentra notablemente reducida o ausente. La estimulación en la secreción de insulina que se produce en mayor medida con la carga oral que con la infusión glucosada endovenosa, aun cuando se alcancen los mismos niveles de glucosa plasmática, se conoce como **efecto incretina**, y es mediado por estas hormonas incretinas, de origen intestinal, responsables del 50%-70% de la secreción de insulina endógena con la ingesta oral de nutrientes.

Las principales incretinas son el GLP-1 (*péptido 1 similar al glucagón*) y el GIP (*polipéptido insulinoatrófico dependiente de la glucosa*) secretadas por las células L (intestino delgado e intestino grueso) y K (duodeno y yeyuno proximal) respectivamente; estas ejercen su acción insulinoatrópica a través de receptores acoplados a la proteína G, los cuales se encuentran altamente expresados en las células  $\beta$  del páncreas y otras células no insulares; de forma independiente no pueden iniciar la liberación de insulina preformada de las células  $\beta$ , para lo cual se necesita de cierto grado de hiperglucemia que permita la apertura de los canales K y la despolarización de la membrana celular, de esta manera el papel de las incretinas es potenciar la secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia y no generan hipoglucemia, porque son inefectivas

con concentraciones plasmáticas de glucosa bajas (el límite inferior en el cual las incretinas no puede estimular la secreción de insulina es de 66 mg/dL). Otra función del GLP-1 es el llamado sistema de “ruptura ileal”; cuando los nutrientes llegan al intestino delgado, inhiben la motilidad gastrointestinal superior, reducen la velocidad del vaciamiento gástrico y las secreciones intestinales; además, disminuye el apetito (induce saciedad), e inhibe la secreción endógena de glucagón. Ambas incretinas son inactivadas en pocos minutos mediante clivaje N-terminal por la enzima *dipeptidil peptidasa*.

Actualmente la indicación se basa más en la presencia de comorbilidades que en la HbA<sub>1c</sub>; de manera que los agonistas de los receptores del GLP-1 son la primera opción en pacientes con obesidad y/o historia de enfermedad cerebrovascular y, se indica como alternativa en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y/o enfermedad renal cuando los inhibidores del SGLT-2 están contraindicados o no disponibles. Los efectos adversos reportados con el uso de los agonistas de la GLP-1 con mayor frecuencia son náuseas, vómitos y diarrea; además, infección en el sitio de inyección y pancreatitis. La FDA emitió una advertencia por el aumento del riesgo de tumor tiroideo de células C en roedores. Los inhibidores de la DPP-4 en general son bien tolerados, pero se han reportado casos de pancreatitis en los ensayos clínicos.

Existen dos estrategias para obtener el efecto de las incretinas; la primera consiste en agonistas de GLP-1 parenterales, los cuales se unen al receptor de GLP-1 y ejercen el mismo efecto de la hormona, pero por un tiempo más prolongado; y la segunda clase mediante la inhibición de la enzima DPP-4 por vía oral (**TABLA 75**).

### **Inhibidores del Cotransportador Sodio-Glucosa tipo 2 (SGLT2)**

Aprobados por la FDA desde el 2013 para el tratamiento de la DM2, ejercen su efecto mediante la unión competitiva en los sitios de unión de la glucosa a los receptores SGLT2, que se encuentran en la superficie de las células del túbulo proximal renal; responsables del 90% de la reabsorción renal de glucosa; hecho que resulta en glucosuria y natriuresis, sin embargo, solo producen una reducción del 30% al 50% de la reabsorción renal de glucosa. Esta clase de fármacos logra una disminución de la HbA<sub>1c</sub> de 0,6% al 0,8%; se ha observado el beneficio de la canagliflozina, en la reducción de la mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca y la función renal, con mejoría de la tasa de la TFG y disminución de la relación albúmina/creatinina. Están indicados en la DM2 con enfermedad cardiovascular establecida y/o enfermedad renal crónica. Los agentes aprobados por la FDA son dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina. Los efectos adversos más frecuentes son poliuria debido a la diuresis osmótica (habitualmente al inicio de la terapia), con posible hipotensión, infecciones genitales fúngicas y falla renal aguda, que requiere la suspensión del fármaco. Se ha documentado la ocurrencia de cetoacidosis diabética euglucémica en menos del 0,1%, con mayor frecuencia en pacientes con factores de riesgo como cirugía mayor, enfermedad intercurrente, uso de insulina e inanición (**TABLA 76**).

### **Insulinas**

En la DM1 el tratamiento con insulina es esencial, dada la ausencia de función de las células β; generalmente se requieren múltiples dosis de insulina o la administración por bomba de infusión. En la DM2, debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad, muchos pacientes van a

**TABLA 75.** Comparación de las características de los agonistas de GLP-1 e inhibidores de la DPP-4 y dosis.

| Característica                | Agonistas de GLP-1  | Inhibidores de DPP-4   |
|-------------------------------|---|--|
| Disponibles                   | Exenatida,lixisenatida, liraglutida, semaglutida,dulaglutida, albiglutida | Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina <b>saxagliptina, alogliptina</b> y linagliptina |
| Presentación                  | Parenteral, oral (semaglutida)  | Oral   |
| Disminución HbA <sub>1c</sub> | 1% - 1,5%   | 0,5% - 0,9%  |
| Hipoglucemia                  | Muy bajo riesgo   | Muy bajo riesgo  |
| Peso                          | Reducción   | Neutro   |
| Efectos adversos              | Náuseas (30% - 50%) y pancreatitis  | Infrecuentes, infecciones respiratorias  |

| Agonistas de GLP-1 | Dosis   |
|--------------------|---|
| Exenatida          | 5 µg c/12 h (puede incrementarse hasta 10 µg después de 1 mes), 1 hora antes de las comidas. Si TFG <30 mL/min está contraindicado. Exenatida 2 mg SC una vez a la semana. Si FG <45 mL/min está contraindicado |
| Lixisenatida       | Dosis Inicial: 10 µg/día SC. Después del día 15 mantenimiento: 20 µg/día SC. Si TFG <15 mL/min contraindicado   |
| Liraglutida        | Iniciar con 0,6 mg/día SC; después de 1 semana aumentar a 1,2 mg SC/día. Puede aumentarse a 1,8 mg según respuesta. Sin ajuste a TFG, usar con precaución en pacientes en diálisis                              |
| Dulaglutida        | Dosis Inicial: 0,75 mg SC 1 vez a la semana, se puede aumentar 1,5 mg luego de 4 a 8 semanas. Sin ajuste a TFG  |
| Albiglutida        | Dosis inicial: 30 mg SC 1 vez a la semana, puede incrementarse hasta 50 mg 1 vez a la semana luego de 12 semanas en monoterapia o 4 semanas en terapia combinada. Sin ajuste a TFG                              |
| Semaglutida        | Dosis Inicial: 0,25 mg SC 1 vez a la semana por 4 semanas. Mantenimiento: 0,5 mg SC 1 vez a la semana. Puede aumentarse dosis hasta 1 mg luego de 4 semanas. Sin ajuste a TFG                                   |
| Semaglutida (oral) | Dosis Inicial: 3 mg/día VO por 30 días. Mantenimiento: 7 mg/día VO, pueden aumentarse la dosis hasta 14 mg/día VO. Sin ajuste a TFG   |

| Inhibidores de DPP-4 | Dosis   |
|----------------------|---|
| Sitagliptina         | 100 mg/día VO o 50 mg VO dos veces diaria (combinada con metformina). Si TFG 30 a 45 mL/min se reduce la dosis a 50 mg/día VO. TFG <30 mL/min 25 mg/día |
| Vildagliptina        | 50 mg dos veces diaria VO (sola o combinada con metformina)   |
| Saxagliptina         | 2,5- 5 mg/día VO (sola o combinada con metformina). Si TFG <45 mL/min se reduce la dosis a 2,5 mg/día   |
| Linagliptina         | 5 mg VO/día (sola o combinada con metformina). Sin ajuste a TFG   |
| Alogliptina          | 25 mg/día. Si TFG es de 30 a 60 mL/min se reduce la dosis a 12,5 mg/día; 15 a 30 mL/min o hemodiálisis 6,25 mg  |

**TABLA 76.** Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2).

| Inhibidor de SGLT-2 | Dosis   | Comentario  |
|---------------------|---|---|
| Dapagliflozina      | Inicial: 5 mg/día VO día; puede incrementarse hasta 10 mg/día después de 4 a 12 semanas cuando se necesita mayor control glucémico o en caso de enfermedad renal crónica y/o insuficiencia cardíaca | Si la TFG es menor de 45 mL/min, preferible suspenderlo   |
| Empagliflozina      | Inicial 10 mg/día VO. Puede incrementarse hasta 25 mg/día si es necesario mayor control glucémico después de 4 a 12 semanas   | Indicado para el tratamiento de la DM2 e insuficiencia cardíaca; no indicado para enfermedad renal crónica. Si la TFG es menor de 30 mL/min se debe discontinuar  |
| Canagliflozina      | Inicial: 100 mg/día VO antes de la primera comida del día. Si requiere mayor control glucémico después de 4 a 12 semanas, se puede incrementar a 300 mg/día   | Si la TFG es de 30 a 60 mL/min dosis máxima 100 mg/día. Si es menor de 30 mL/min no se debe usar, excepto en pacientes con albuminuria mayor de 300 mg/dL, en quienes se puede continuar 100 mg/día para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica |
| Ertugliflozina      | Inicial: 5 mg/día. Si requiere mayor control glucémico después de 4 a 12 semanas se puede aumentar la dosis hasta 15 mg   | Si TFG es menor de 45 mL/min no se recomienda su uso.<br>No hay información del uso en pacientes con enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca  |

requerir insulina, particularmente en los que no se ha logrado alcanzar las metas de tratamiento con cambios de estilo de vida e hipoglucemiantes orales; posiblemente por agotamiento de las células  $\beta$  del páncreas.

### Indicaciones de la terapia insulínica en la DM2

- Hiperglucemia marcada en el momento del diagnóstico.
- No alcanzar las metas de glucemia, a pesar de la dieta, ejercicio, y con dosis máxima de  $\geq 2$  antidiabéticos, uno de los cuales debería ser un potenciador de la secreción de insulina.
- Hiperglucemia sintomática (pérdida de peso, poliuria, polidipsia, polifagia y tendencia a la cetosis).
- $HbA_{1c} > 10\%$  o glucemia  $\geq 300$  mg/dL.
- Descompensación aguda debido a situaciones intercurrentes: infecciones importantes, infarto agudo del miocardio, evento cerebrovascular, diarreas agudas, politraumatismos, quemaduras, cirugía mayor electiva, tratamientos con (corticoesteroides, inmunosupresores, antineoplásicos), tendencia a la cetoacidosis y coma hiperosmolar.
- Enfermedades como pancreatitis, cáncer de páncreas, pancreatectomía y cirrosis hepática.
- Combatir rigurosamente la glucotoxicidad.
- Perioperatorio.
- Diabetes gestacional y embarazadas diabéticas.
- Reacción alérgica grave a hipoglucemiantes orales.

- Deterioro de la secreción de insulina o características fenotípicas asociadas con requerimiento temprano de insulina (LADA) o autoanticuerpos positivos contra cualquier componente de los islotes pancreáticos.
- Incapacidad para elevar el péptido C, tras a la estimulación con glucagón.

A partir del descubrimiento de la insulina hace más de 100 años, ha evolucionado desde un extracto crudo de páncreas animal a las insulinas recombinantes y sus análogos. Su tiempo de acción se ha modificado para imitar de manera más cercana la respuesta endógena de la insulina. Hoy en día, la oferta de insulinas incluye mezclas, insulinas concentradas y con rutas alternativas de administración. El tiempo de acción de cada insulina va a depender de su farmacocinética y farmacodinamia, además, factores como el ejercicio, temperatura corporal, flujo sanguíneo en el sitio de la inyección, localización del sitio de la inyección, presencia de lipodistrofia en esa zona y la sensibilidad a la insulina. La curva de la concentración medida de insulina en la sangre *versus* el tiempo, es el perfil farmacocinético y la curva de la concentración de la glucosa en sangre *versus* el tiempo, es el perfil farmacodinámico. Estas características nos permiten determinar la aparición, el pico y su tiempo de acción (TABLA 77).

La insulina, es el único antidiabético para el cual no hay dosis máxima eficaz. En la búsqueda de alcanzar las metas terapéuticas se puede correr el riesgo de hipoglucemias y ganar peso. En líneas generales, las insulinas son de tres tipos: puras cromatográficamente de origen bovino, monocomponentes de origen porcino y humanas (obtenidas por ingeniería genética). Además, existen los análogos, que son moléculas de insulina cuya estructura de aminoácidos es alterada a través de ingeniería genética y tecnología de ADN recombinante, pero que conservan las propiedades biológicas y la estabilidad de la molécula de insulina. La secreción normal de insulina incluye un nivel basal continuo y un aumento posprandial asociado con las comidas, esto se logra por un mecanismo de retroalimentación. En el caso de la insulina exógena para su ajuste es necesario evaluar la glucosa en sangre y la ingesta de carbohidratos. Es importante conocer la farmacocinética de los diferentes tipos de insulina para su adecuada utilización.

**Insulinas análogas de acción rápida.** Se utilizan para disminuir el pico hiperglucémico posprandial, su acción comienza en minutos, su pico se alcanza más rápido y la duración es más corta por lo que no es necesario esperar entre su aplicación y la comida, incluso se pueden administrar antes o inmediatamente después de comer. Se asocian con menor incidencia de eventos hipoglucémicos, especialmente durante la noche, ya que se metabolizan más rápido. Se desarrollaron para acelerar la disociación tiempo dependiente del hexámero y aumentar la tasa de absorción del sitio de la inyección. También pueden usarse por vía endovenosa en el estado hiperosmolar o la cetoacidosis diabética. Existen otras formulaciones de acción ultrarrápida con un inicio de acción más rápido que les permite ser administradas al comienzo e incluso durante la comida, dando mayor flexibilidad al paciente.

1. **Aspart.** Se diferencia de la insulina humana por la sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena  $\beta$  ( $\beta$  28). La formulación ultrarrápida de aspart que tiene como excipientes L arginina, que actúa como estabilizador y niacinamida que acelera su absorción, aparece en la sangre a los 2,5 minutos y es tan efectiva como aspart en la disminución de la  $HbA_{1c}$ .

**TABLA 77.** Propiedades farmacocinéticas de las insulinas.

| Tipo de insulina                             | Aparición de su efecto (minutos) | Pico (horas) | Duración (horas) |
|--|----------------------------------|--------------|------------------|
| <b>Análogos de acción ultrarrápida</b>       | ~16-20                           | ~1,5-2,2     | ~5-7             |
| Aspart rápida                                |                                  |              |                  |
| Lispro-aabc                                  | ~12                              | 0,5-0,9      | 1,5-3            |
| Insulina inhalada                            |                                  |              |                  |
| <b>Análogos de acción rápida</b>             |                                  |              |                  |
| Lispro                                       | 15-30                            | 0,5-2,5      | ≤5               |
| Aspart                                       | 15                               | 1-3          | 3-5              |
| Glulisina                                    | 12-30                            | 1,5          | ~5,3             |
| <b>Análogo concentrado de acción rápida</b>  |                                  |              |                  |
| Lispro (200 U/mL)                            | 5-15                             | 0,7-1,5      | 2-4              |
| <b>Humana de acción corta regular</b>        |                                  |              |                  |
| regular                                      | 30-60                            | 2-4          | 5-8              |
| <b>Acción intermedia</b>                     |                                  |              |                  |
| Insulina Humulina NPH®                       | 60-120                           | 2-8          | 13-24            |
| Lispro protamina (Humalog basal®)            |                                  |              |                  |
| <b>Regular humana concentrada</b>            |                                  |              |                  |
| Humana regular U-500 (500 U/mL)              | 30                               | 2-5          | 13-24            |
| <b>Análogos de acción prolongada (basal)</b> |                                  |              |                  |
| Detemir                                      | 60-120                           | 6            | 7,6-24           |
| Glargina                                     | 120-180                          | ninguno      | 20-≥24           |
| Degludec                                     | 60-180                           | ninguno      | 24-42            |
| <b>Análogo basal concentrado</b>             |                                  |              |                  |
| Glargina (300 U/mL)                          | 360                              | Ninguno      | 24-36            |
| <b>Insulinas premezcladas</b>                |                                  |              |                  |
| 70% NPH/30% regular                          | 30-60                            | 2-10         | 10-18            |
| 75% NPL/25% lispro                           | 10-20                            | 1-6          | 10-18            |
| 50% NPL/50% lispro                           | 10-20                            | 1-6          | 10-18            |
| 70% NPA/30% aspart                           | 10-20                            | 1-6          | 10-18            |
| 70% degludec/30% aspart                      | 10-30                            | 0,5-2        | ≥24              |

NPH: protamina neutral Hagedorn. NPL: protamina neutral lispro. NPA: protamina neutral aspart.

- 2. Glulisina.** Se sustituye la lisina por asparagina en la posición  $\beta 3$  y el ácido glutámico por lisina en la posición  $\beta 29$ .
- 3. Lispro.** Se intercambian la prolina y lisina en las posiciones 28 y 29 de la cadena  $\beta$  por lisina y prolina. Esto mejora la absorción, hace que comience a actuar más rápido y disminuye su tiempo de acción, lo cual reduce la frecuencia de hipoglucemias posprandiales y nocturnas. Puede ser administrada entre 0 a 15 minutos antes de la comida. Existe una formulación ultrarrápida, la Lispro aabc, que aparece en la sangre 1 minuto después de su absorción y su tiempo para la concentración máxima es de 57 minutos. Es no inferior a la lispro convencional en el descenso de la HbA<sub>1c</sub> y ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la glucosa 1 hora posprandial. Esta insulina también está disponible de manera concentrada U-200 (200 U/mL), para aquellos con mayor requerimiento de insulina

4. **Insulina inhalada (Afrezza®).** Es una insulina regular humana recombinante formulada como polvo seco para ser inhalada a través de un dispositivo. El inicio de su acción y pico son más rápidos que los análogos de insulina de acción rápida y la insulina regular; sin embargo, su uso aún no está estandarizado en las guías de manejo médico internacionales.

**Insulina regular de acción corta (Humana).** También llamada insulina cristalina, surge de la unión de insulina humana recombinante más zinc en forma de cristales. Por vía subcutánea el tiempo para aumentar su concentración sérica es más lento y la duración en suero más prolongada; su pico de acción ocurre entre las 2 y 4 horas y se prolonga hasta 7 horas. Se puede usar en combinación con insulina de acción intermedia o análogos de acción prolongada, antes de las comidas principales en pacientes diabéticos que presentan hiperglucemias posprandiales. Se puede usar vía intravenosa en bomba de infusión, en el tratamiento de complicaciones agudas (estado hiperosmolar y cetoacidosis diabética); al administrarse por esta vía, su acción es inmediata y se prolonga por dos horas.

**Insulinas de acción intermedia (NPH).** La insulina NPH (*neutral protamine hagedorn*) también llamada isófana, fue la primera insulina de acción intermedia. Se presenta en una suspensión de insulina regular unida a protamina y zinc, lo que retarda la absorción y prolonga su vida media. Comienza a actuar en 1 a 3 horas, el pico de acción ocurre entre las 6 y 14 horas y dura de 13 a 24 horas. Debe ser administrada dos veces al día para alcanzar una adecuada cobertura basal. En vista de que es un precipitado con protamina y zinc, necesita ser resuspendido moviendo el vial con las manos, suavemente el vial 12 a 15 veces, antes de su administración; de lo contrario se añadiría variabilidad en su absorción (también agregando albúmina). Se puede usar como insulina basal o en combinación con insulinas análogas rápidas o insulina regular y solo se aplica por vía subcutánea.

**Insulinas análogas de acción prolongada.** En general, estos análogos tienen tiempos de acción más largos con picos planos y duración más prolongada lo que imita la secreción endógena de insulina y reduce el riesgo de hipoglucemia, particularmente la nocturna.

1. **Insulina detemir.** Para producir el detemir se elimina la treonina en la posición  $\beta$  30 y un ácido graso se añade a la lisina en la posición  $\beta$  29 (ácido mirístico), lo cual prolonga la presencia de la insulina en el sitio de la inyección. Además, le confiere una unión reversible a la albúmina sérica, lo que enlentece la disposición de detemir a los tejidos periféricos y su eliminación. Hace un pico a las 6 horas y presenta una duración aproximada de hasta 24 horas, pero comparada a la glargina la duración de su acción suele ser más corta, por lo que puede ser necesario aplicar dos dosis al día, particularmente en la DM1 y en los diabéticos tipo 2 con un elevado índice de masa corporal.
2. **Insulina glargina.** Para obtener la *glargina*, el aminoácido asparagina es sustituido por glicina en la posición 21 de la cadena  $\alpha$  ( $\alpha$ 21) de la insulina recombinante y dos argininas (glargina) se agregan en la terminación carboxilo de la cadena  $\beta$  en las posiciones  $\beta$ 31 y  $\beta$ 32. Al inyectarse, el pH tisular la hace precipitar y de ahí su larga duración, sin picos importantes y con una acción mantenida y regular durante 24 horas; es más estable que la NPH y produce menos hipoglucemias graves. Se puede combinar con antidiabéticos orales o inyectables, y con insulinas de acción ultrarrápida o rápida. Un 10% de pacientes requie-



ren dosis dos veces al día, sobre todo cuando los requerimientos de insulina son mayores de 20 U diarias. Existe una formulación concentrada de glargina U-300 que tiene menor pico y mayor duración del efecto a la misma dosis U/kg. Cuando se cambia de glargina U-100 a U-300 se recomienda reducir la dosis hasta en un 20% para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

- 3. Insulina degludec.** Es el análogo de insulina con la mayor permanencia de acción. Tras la administración subcutánea forma un depósito soluble de multi-hexámeros, que van pasando a la circulación de forma lenta y sostenida en el tiempo. La unión de los monómeros a la albúmina en la circulación, también enlentece la liberación de degludec a los tejidos periféricos y su eliminación. La insulina degludec tiene una duración de acción de al menos 42 horas; el nivel plasmático es casi constante y hay reducción de la variabilidad día a día. Es importante tener en cuenta la larga duración de esta insulina cuando un paciente está en ayunas por un procedimiento quirúrgico, anorexia o, cuando se cambia a otra insulina basal, por su acción residual hasta por 42 horas.

**Insulinas mezcladas.** En general las mezclas pueden administrarse una, dos o tres veces al día, con menos inyecciones y son más adecuadas para pacientes con regularidad en la ingesta y en el tiempo de las comidas. La ventaja de las mezclas con análogos es que pueden administrarse más cerca de las comidas. Algunos pacientes de manera libre, pueden mezclar insulina NPH con insulina de acción corta, para reducir el número de pinchazos y proveer la cobertura basal y de bolos; esto se llama “mezcla libre”. Las formulaciones premezcladas pueden tener esta misma cobertura y evita los errores de mezcla. Estas insulinas se pueden mezclar la basal (humana o análogos) con la insulina preprandial en el mismo vial o pluma (*pen*) y ambas retener su farmacocinética respectiva. La insulina humana NPH 70% es combinada con insulina regular 30% y debe ser inyectada 30 a 45 minutos antes de la comida. El comienzo de la acción es similar a la de la insulina regular, con un pico menor, pero con duración mayor por el componente de NPH. Existen mezclas con análogos de acción rápida como la de insulina lispro con la suspensión de protamina; insulina lispro protamina neutra (ILPN) (desarrollada para mezclar con lispro), disponible en 75/25 y 50/50; ILPN/insulina lispro (Humalog mix 25 y 50/50). Hay otra premezcla con insulina aspart y suspensión de protamina (Novolog 70/30) que tiene la misma farmacocinética que la premezcla con insulina humana. Existe otra mezcla con insulina degludec 70% y aspart 30% (Ryzodeg®) y representa el único análogo-análogo y su duración es mayor.

**Insulinas concentradas.** Liberan más cantidad de insulina con menor volumen lo que trae menos dolor en el sitio de la inyección y las hace adecuadas para las personas que requieren altas dosis de insulina. Es importante saber al cambiar de Insulina U-100 a su contraparte concentrada, la bioequivalencia, debe ser igual de eficaces, al administrar las mismas unidades en menor volumen para determinar la dosis y el tiempo de administración correcto. Las insulinas lispro e insulina degludec 200 U/mL son bioequivalentes a sus contrapartes U-100 y no necesitan ajuste. En el caso de la glargina U-300 (Toujeo®) y la insulina humana U-500R, no es así. El tiempo de aparición y el pico de acción de la U-500R es similar a la U-100, lo que le permite la cobertura preprandial pero con mayor duración y le confiere propiedades de insulina basal, por lo que podría ser usada como monoterapia.

El paciente que recibe insulina puede presentar cualquiera de las siguientes respuestas bioquímicas:

**Fenómeno del alba.** Consiste en una elevación de la glucemia entre 5 y 9 de la mañana; se debe al aumento fisiológico de las hormonas contrarreguladoras, especialmente hormona del crecimiento y cortisol a estas horas, que lleva a liberar glucosa hepática. Si la insulina es insuficiente o incapaz de contrarrestar estas hormonas, el efecto neto será hiperglucemia matutina.

**Efecto Somogyi.** Se caracteriza por un aumento matutino de la glucemia en ayunas, pero precedido por una hipoglucemia en la madrugada, caracterizado por cefalea, palpitaciones y sudoración; se explica por la liberación de hormonas contrarreguladoras de la glucemia en respuesta a la hipoglucemia. Hay que mantenerse alerta ante una glucemia en ayunas creciente porque lo sensato es reducir la dosis de insulina y no aumentarla.

**Alergia a la insulina.** Puede ser local (eritema o pápula) en el sitio de la inyección o generalizada (anafilaxia, edema de glotis y púrpura) por la producción de autoanticuerpos; de mayor incidencia en el pasado por el uso de insulinas de origen bovino, porcino o humana; actualmente en mínima proporción por las nuevas técnicas de producción. Se recomienda la desensibilización con dosis centesimales crecientes de insulina. Las reacciones locales se controlan con antihistamínicos, y las generalizadas, como el *shock* anafiláctico, con adrenalina, corticoesteroides y oxígeno.

**Diabetes frágil.** Se denomina así a la diabetes inestable de los enfermos insulino dependientes y se describe en 1%-2% de los pacientes con DM1; su control es tan lábil que frecuentemente oscila entre una marcada hipoglucemia y la cetoacidosis. Existen formas de diabetes frágil idiopáticas o primarias sin causa reconocida, y las secundarias, que incluyen insulino terapia inadecuada, dieta inapropiada, infecciones bacterianas, tuberculosis y trastornos endocrinos como hipertiroidismo, hipopituitarismo y la enfermedad de Addison. En los pacientes con diabetes frágil debe hacerse una cuidadosa evaluación de la insulino terapia (tipo de insulina, dosis, forma y hora de administrar), la dieta (comer a la hora y cálculo adecuado de los alimentos y sus equivalentes), y finalmente, la detección de posibles enfermedades intercurrentes.

**Regímenes insulínicos.** Los estudios DCCT y EDIC, demostraron que el uso intensivo de insulina en la DM1, se asoció a reducción de complicaciones microvasculares, la incidencia de enfermedad cardiovascular y la mortalidad. Estos estudios han sido la base para las recomendaciones de las metas de glucosa en la DM1, pero también demostraron que el costo de este tratamiento intensivo aumenta en 2-3 veces la hipoglucemia grave y la ganancia de peso. La reducción de la hemoglobina HbA<sub>1c</sub> es la medida que tiene una evidencia más robusta de asociación con disminución de complicaciones crónicas, sin embargo, el tiempo que la glucosa permanece dentro del rango terapéutico también está asociado a menor número de complicaciones. La HbA<sub>1c</sub> debería ser medida cada 3-6 meses; cuando es <7,5%, el principal determinante de su valor es la glucemia posprandial y cuando es >8,5% son los niveles de glucemia en ayunas. Este concepto es la base para usar insulina basal en los pacientes con HbA<sub>1c</sub> muy altos; con el objetivo de reducir la producción hepática de glucosa y limitar la hiperglucemia nocturna y entre comidas, así como mantener la normoglucemia en ayunas. Los bolos de insulina precomida tienen como objetivo disminuir las excursiones posprandiales de la glucosa.

El monitoreo de la glucosa capilar (MGC) ayuda a alcanzar la meta de HbA<sub>1c</sub> y a ajustar el régimen insulínico; una glucosa capilar preprandial entre 80-130 mg/dL es apropiada para muchos pacientes. La glucemia capilar posprandial, debe ser medida 1-2 horas después del inicio de la comida, un valor menor de 180 mg/dL puede ser apropiado, aunque la meta ideal es menor a 140 mg/dL. El uso de los dispositivos de monitoreo continuo de glucosa emplean un sensor que mide de manera continua, durante 14 días la glucemia; de esa manera se calcula el tiempo en rango terapéutico e indicadores de monitoreo de glucosa que van a permitir hacer ajustes más rápidos del tratamiento incluso en forma remota, vía telemedicina. Se toma como rango terapéutico 70-180 mg/dL, rango terapéutico menor 70 mg/dL. Un rango terapéutico de 70% corresponde a una HbA<sub>1c</sub> de 7%.

El tratamiento con insulina incluye el uso de insulina basal, insulina prandial e insulina de corrección. Como insulina basal se emplean la NPH, los análogos de acción prolongada (glargina, detemir, degludec) y la liberación continua de insulina de acción rápida por bomba de infusión. La insulina NPH es administrada dos veces al día; detemir y la glargina una o dos veces al día y la degludec una vez al día. Si se usa una sola dosis, habitualmente es administrada en la noche, aunque si el riesgo de hipoglucemia es elevado, puede administrarse en la mañana.

Como insulinas prandiales y de corrección se utilizan, las de acción de ultrarrápida, rápida y corta (lispro, lispro aabc, aspart, glulisina, regular) Si se emplea insulina regular, debe ser administrada 30 a 45 minutos antes de las comidas, los análogos de acción ultrarrápida y rápida entre 5 a 15 minutos. La selección se basará en las preferencias, educación del paciente y costos.

Los pacientes con DM1 requieren habitualmente 50% de insulina basal y 50% prandial, que dependen del consumo de carbohidratos de cada enfermo. Los requerimientos se calculan basados en peso y van de 0,4 a 1 U/kg/día. Se requieren mayores cantidades durante la pubertad, el embarazo y enfermedades agudas. las excursiones de hiperglucemia se controlan con dosis de insulina rápida en las comidas. En la DM2 se puede agregar la insulina basal al tratamiento con antidiabéticos orales o inyectables, inicialmente a dosis de 0,1-0,2 U/kg/día. A continuación, se aborda el régimen con Insulina NPH e insulina regular (llamado tradicional), el que emplea premezclas, el esquema basal bolos, el uso de bombas de infusión y la insulinización.

**Esquema tradicional.** Si la insulina NPH sola o combinada con hipoglucemiantes orales no logra controlar la diabetes, se debe iniciar el esquema tradicional de mezclas. Este utiliza insulina NPH e insulina regular. La insulina NPH se mezcla con la regular previo al desayuno y la cena. La insulina regular cubre las hiperglucemias posprandiales del desayuno y cena, mientras que la insulina basal con solo 2 inyecciones de NPH diarias se espera que controle la hiperglucemia posprandial del almuerzo; considerando el pico de concentración en sangre que hace a las 6 horas y que suele coincidir con la hora del almuerzo. La dosis total calculada se divide en tres tercios de manera que dos tercios se administran en el predesayuno y un tercio en la precena. A su vez, los dos tercios de la mañana se dividen entre tres, de los cuales dos son la dosis predesayuno de NPH y el otro la dosis predesayuno de la insulina regular. Para la dosis de la precena también se divide en tres tercios, dos para la NPH y otro para la regular. La dosis de la precena se puede separar, se deja la insulina regular en la precena y se aplica la insulina NPH para la hora sueño.

**Ejemplo:** paciente de 70 kg que inicia esquema de insulina a 0,5 U/kg/día: Dosis total = 0,5 U x 70 kg = 35 U/día.

$35 \div 3 = 12$  (se redondea la cifra al número par mayor) Predesayuno = 24 U de insulina  $\div 3 = 8$ .

Predesayuno = 16 U de NPH + 8 U de regular. Precena = 12 U de insulina  $\div 3 = 4$

Precena = 8 U de NPH + 4 U de regular.

**Empleo de la insulina 70 NPH/30 regular dos veces al día.** Esta es una premezcla que viene en vial o en pluma combinada; es más fácil para el paciente porque no tiene que mezclar insulinas ni hacer cálculos; simplemente se aplica la dosis descrita vía subcutánea dos veces al día, predesayuno y precena.

Dosis total inicial: 0,5 U kg de peso, distribuidas así:

2/3 de la dosis antes del desayuno y 1/3 de la dosis antes de la cena

**Ejemplo:** Persona diabética con 50 kg de peso. Dosis total, 25 U ( $50 \times 0,5$ )  $25 \div 3 = 8$ .

16 U antes del desayuno y 8 U antes de la cena

**Esquema basal bolos.** Actualmente es el más recomendado por su similitud con el ritmo fisiológico de la secreción de insulina, aunque para el paciente implica cuatro inyecciones diarias, una de insulina de larga duración (glargina, detemir) a la hora sueño y tres de insulinas análogas de acción rápida precomidas. Para el cálculo de la dosis se divide 50% para la insulina de larga duración y 50% para la de acción rápida, y luego se divide ese 50% entre las tres comidas principales.

**Ejemplo:** paciente 70 kg que inicia esquema de insulina a 0,5 U/kg/día: Dosis total = 0,5 U x 70 kg = 35 U de insulina  $\div 2 = 18$  Precomidas = 18 U de insulina  $\div 3 = 6$

Predesayuno, prealmuerzo y precena = 6 U de insulina rápida hora sueño = 18 U de insulina de larga duración (glargina, detemir).

En ciertas circunstancias la glargina y detemir pueden requerir ser administradas dos veces al día. En el caso de la glargina U-300 su acción prolongada permite su administración una vez al día. La insulina detemir por su acción más corta, particularmente con dosis menores, requiere administración dos veces al día en DM1.

**Bomba de infusión.** Ideado para pacientes con DM1, consiste en una preparación de insulina de acción rápida que se administra de manera continua a través de un catéter. El dispositivo tradicional, infunde la insulina desde un reservorio o cartucho dentro de la bomba a través de tubos que se conectan a una cánula ubicada en el subcutáneo. Permite una infusión basal (usualmente 1 U/h) con posibilidad para administrar “bolos extras” precomidas o para corregir cambios glucémicos durante el día. Los dispositivos tienen incorporado un sensor de glucemia tisular continuo que mejora el control glucémico y alerta incrementos y descensos en la glucemia; lo que permite un monitoreo más eficaz y evita eventos de hipoglucemia inadvertida. Existen en el mercado otras bombas de infusión llamadas de parche, donde el reservorio, las baterías y la cánula están en un dispositivo inalámbrico que libera insulina vía subcutánea. El parche se cambia cada 3 días y la liberación de insulina se controla por medio de un dispositivo inalámbrico. En el contexto de un paciente bien controlado, sin enfermedades intercurrentes, que presente un pico hiperglucémico que se desee corregir, el ajuste de la dosis de insulina rápida o regular antes de las comidas puede hacerse de la manera siguiente:

**Calcular el factor de sensibilidad insulínico.** Se define como la cantidad de mg de glucemia que es capaz de disminuir o metabolizar 1 U de insulina de acción rápida (regular). Se establece un cociente cuyo numerador es un número fijo (1.800 en el caso de insulinas de acción rápida y 1.500 en insulina regular) y el denominador es el cálculo total de insulina/día que el paciente requiere. Este valor se usa luego en la fórmula correctora siguiente para determinar la cantidad de insulina de acción rápida o regular necesaria para alcanzar una glucemia meta: glucemia actual-glucemia meta/factor de sensibilidad insulínico. Este método de cálculo de corrección es utilizado con frecuencia en la DM1. *Ejemplo.* Paciente que con una dosis total de 60 U utiliza insulina rápida (glulisina) precomidas, logra mantener habitualmente la glucemia por debajo de 120 mg/dL, su factor de sensibilidad insulínico es de 1.800/60, es decir, 30 (1 U de insulina rápida baja la glucemia en 30 mg/dL); de manera que ante una glucemia por ejemplo de 300 mg/dL antes del almuerzo, el suplemento o dosis de insulina rápida sería  $(300-120)/30=6$  U; es decir, le corresponde al paciente antes del almuerzo 6 U de insulina rápida. Si la insulina usada es regular, el numerador para el cálculo del factor de sensibilidad insulínica es 1.500 en lugar de 1.800, y todo lo demás es igual.

**Modalidades de insulinización.** La insulina se emplea como monoterapia o combinada con antidiabéticos ya sea orales o inyectables (terapia combinada). La insulinización suele iniciarse si hay evidencia de catabolismo, síntomas de hiperglucemia, HbA<sub>1c</sub> mayor de 10% o niveles de glucosa mayores o iguales a 300 mg/dL. Habitualmente se comienza, con una dosis de análogo o de acción intermedia en la noche antes de acostarse, ya sea con 10 U de insulina o 0,1-0,2 U/kg/día. Se debe fijar la meta de glucosa en ayunas y titular los aumentos de insulina; por ej., 2 U c/3 días. Si hay hipoglucemias y la razón no está clara, disminuir la dosis de insulina basal en un 10%-20%. Es importante evaluar que la dosis de insulina sea la adecuada, existen señales de sobre insulinización, como: dosis mayor de 0,5 U/kg/día, hipoglucemias y alta variabilidad de sus niveles. Si no se alcanza la meta de HbA<sub>1c</sub> se puede: agregar un agonista de GLP-1, añadir insulina prandial o si se utiliza NPH, pasarla a dos veces al día. Se debe titular la dosis de insulina prandial hasta alcanzar la meta, comenzar con 4 unidades en la comida más grande, titular 1-2 unidades o 10%-15% dos veces a la semana e ir agregando dosis antes de las comidas, de acuerdo a la HbA<sub>1c</sub> hasta pasar a un esquema basal bolos, si es necesario.

**Tratamiento personalizado.** Constituye actualmente el paradigma en el abordaje terapéutico de la DM2. Existen numerosas guías de tratamiento personalizado basadas en los valores iniciales de la HbA<sub>1c</sub> y la situación clínica del paciente (edad, duración de la diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica, entre otros) que ayudan en el momento de tomar decisiones. El tratamiento de primera línea consta de metformina y cambios de estilo de vida. Medicamentos como los agonistas de GLP1, los inhibidores de SGLT2 con o sin metformina son apropiados para pacientes con alto riesgo de ECVA, insuficiencia cardíaca y/o enfermedad renal crónica. La metformina se debe continuar al comenzar con la insulina, particularmente si hay evidencia de catabolismo, síntomas de hiperglucemia, HbA<sub>1c</sub> mayor de 10% o niveles de glucosa mayores o iguales a 300 mg/dL. Se debe reevaluar cada 3-6 el cumplimiento del mismo,

**Cirugía metabólica.** Está indicada en pacientes con DM2 e IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, con inadecuado control de la glucemia, a pesar de tener un tratamiento óptimo; en los pacientes con trastornos psiquiátricos la cirugía debe aplazarse hasta ser evaluado por un profesional y

su condición esté controlada. Estas cirugías gastrointestinales consisten en intervenciones que alteran la fisiología gastrointestinal, para reducir el peso corporal, la homeostasis de la glucosa, mayor control glucémico y, la mejoría de las complicaciones microvasculares. Diversos ensayos clínicos han demostrado que la magnitud de estos efectos es superior al logrado con la terapia farmacológica y cambios en el estilo de vida.

El mecanismo de acción para la pérdida de peso por esta cirugía no está definido; pero su componente restrictivo disminuye la secreción de grelina por el estómago, reduce el apetito y la ingesta calórica; el componente derivativo altera la fisiología gastrointestinal, incrementa el tránsito intestinal de nutrientes y la secreción de incretinas; además, disminuye la absorción de nutrientes. La pérdida de peso conlleva a la reducción en los triglicéridos, grasa ectópica (hígado, páncreas, músculo), la lipotoxicidad y lipoapoptosis de las células  $\beta$ ; además, incrementa la adiponectina, que mejora la sobrevivencia de las células  $\beta$  y la sensibilidad a la insulina.

Los procedimientos más frecuentes son la manga gástrica vertical (50%-60%) y el *bypass* gástrico en “Y de Roux” (30%); con esta última se alcanza un control de la diabetes en un 30% a 63% a los 5 años. Los predictores de éxito de la cirugía metabólica, incluyen: menor duración de la diabetes, edades jóvenes, que no requieran insulina y mejor control glucémico. Los efectos adversos a largo plazo incluyen el síndrome de *dumping* (náuseas, cólicos y diarrea), hipoglucemia posprandial, deficiencias de nutrientes y micronutrientes, incremento del riesgo de depresión, ansiedad y consumo de sustancias. Se requiere su monitorización y suplemento nutricional permanente.

Las complicaciones de la diabetes mellitus son trascendentales y pueden ocurrir en personas con DM1 y DM2. Se clasifican en agudas y crónicas; las primeras son la cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar hiperglucémico (las cuales a menudo se superponen) y la hipoglucemia. Las enfermedades crónicas son la neuropatía, el pie diabético, la nefropatía, la retinopatía, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes en el embarazo. Se analizarán las manifestaciones clínicas y el tratamiento de estas complicaciones.

## COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES MELLITUS

### Cetoacidosis diabética

Es más frecuente en pacientes con DM1 que DM2, con una mortalidad hasta del 5%; y es la primera causa de muerte en niños con la enfermedad. En líneas generales, ocurre frecuentemente por la administración inadecuada de insulina, infecciones, traumatismos, cirugía, pancreatitis aguda, infarto del miocardio, ictus, embarazo o, puede ser el debut en un paciente no diagnosticado. Se caracteriza por la triada de hiperglucemia, acidosis metabólica y cetonemia. En la cetoacidosis existe un déficit absoluto de insulina con aumento de las hormonas contrarreguladoras (mayor el glucagón que las catecolaminas, cortisol, y hormona del crecimiento). Se genera un estado catabólico con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. En el hígado aumenta la glucogenólisis y gluconeogénesis que contribuyen con la hiperglucemia; en los músculos se produce proteólisis con liberación de aminoácidos, que son el sustrato para la gluconeogénesis y en el tejido adiposo se activan las hormonas sensibles a *lipasa* que incrementa los niveles de glicerol (sustrato para la gluconeogénesis) y, aumentan



los ácidos grasos libres que son oxidados en los hepatocitos y llevan a la cetonemia y acidosis. A la hiperglucemia generada, se asocia la pérdida de la utilización de glucosa por los tejidos periféricos por acción de las hormonas contrarreguladoras. Como resultado de la hiperglucemia y la cetosis se produce diuresis osmótica, que promueve la hipovolemia, pérdida de sodio, potasio, cloro y fosfato; así como disminución en la tasa de filtración glomerular, lo que altera la excreción de glucosa y cuerpos cetónicos, que contribuye a perpetuar la hiperglucemia y acidosis metabólica (TABLA 78).

**TABLA 78.** Criterios diagnósticos de cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar.

|                            | Cetoacidosis diabética |             |              | Estado hiperosmolar |
|----------------------------|------------------------|-------------|--------------|---------------------|
|                            | Leve                   | Moderado    | Grave        |                     |
| Glucosa plasmática (mg/dL) | >250                   | >250        | >250         | >600                |
| pH                         | 7,25 a 7,30            | 7 a 7,24    | <7           | >7,30               |
| HCO <sub>3</sub> (mEq/L)   | 15 a 18                | 10 a 14     | <10          | >18                 |
| Cetonas en orina           | Positivas              | Positivas   | Positivas    | Negativas           |
| Cetonas en plasma          | Positivas              | Positivas   | Positivas    | Negativas           |
| Osmolalidad (mOsm/L)       | Variable               | Variable    | Variable     | >320                |
| Anión gap                  | >10                    | ≤12         | >12          | Variable            |
| Estado mental              | Alerta                 | Somnoliento | Estupor/Coma | Estupor/Coma        |

Las manifestaciones clínicas de la cetoacidosis, en la fase inicial consisten en polidipsia y poliuria (aunque puede no ocurrir en la presentación muy aguda); posteriormente, oliguria, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y trastornos de consciencia, que pueden ir desde el estupor al coma. Al examen físico hay aliento cetónico, disminución del turgor de la piel, taquicardia, hipotensión arterial, dolor a la palpación del abdomen y aumento de la profundidad y frecuencia respiratoria (respiración de Kussmaul).

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la cetoacidosis diabética es restaurar el volumen intravascular y corregir la hiperglucemia, acidosis y los trastornos electrolíticos. Deben realizarse antes y durante el tratamiento exámenes de laboratorio seriados, para vigilar la respuesta al tratamiento y guiar la conducta médica: glucemia horaria y c/4 h electrolitos (sodio, potasio, cloro), cetonemia, cetonuria, gases arteriales, hemograma, urea y creatinina. Son trascendentales los cultivos de líquidos, orina, secreciones y hemocultivos si se sospecha infección como desencadenante. Calcular la osmolalidad efectiva ( $2\text{Na} + \text{glucosa}/18$ ) y *anión gap* ( $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$ ). Vigilar estrechamente el estado neurológico.

**Fluidoterapia.** Se inicia con solución salina al 0,9%, 1.000 a 1.500 mL en la primera hora (hacerlo con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y falla renal); posteriormente continuar



con una velocidad de infusión de 250 a 500 mL/h, que depende del estado hidroelectrolítico; si el sodio sérico es normal o elevado se recomienda continuar con solución 0,45%. Con la hidratación vigorosa se logra disminuir los niveles de glucosa en plasma, elevar la presión arterial y asegurar la perfusión de los tejidos periféricos; por lo tanto facilitar la resolución de la acidosis. Una vez que la glucemia sea igual o menor de 250 mg/dL se puede administrar solución dextrosa al 5% con salina 0,45% o solución 0,9% alternada con dextrosa al 5%, a la misma velocidad de infusión. Esto permite administrar la insulina hasta que se resuelva la acidosis metabólica sin producir hipoglucemia.

**Potasio.** El objetivo es mantenerlo entre 4-5,0 mEq/L. Administrar 20 mEq por litro de solución IV si el potasio sérico es menor de 3,3 mEq/L (no administrar insulina), y seguir con 20 a 30 mEq/hora hasta alcanzar una concentración de potasio mayor de 3,3 mEq/L. En pacientes con potasio sérico mayor de 5,2 mEq/L, insuficiencia renal crónica u oligoanuria no se debe administrar potasio y se evalúa cada 2 horas.

**Insulinoterapia.** No debe indicarse hasta que se logre la hidratación óptima y se corrija la hipopotasemia, debido a que la insulina estimula la entrada de potasio y agua al interior de las células, y puede agravar la hipopotasemia preexistente y causar mayor depleción de volumen. Se utiliza insulina regular por vía intravenosa, sin embargo, en algunos casos de cetoacidosis diabética leve o moderada pueden utilizarse insulinas de acción ultrarrápida (lispro, aspart) por vía subcutánea, 0,3 U/kg, seguido de 0,1 U/kg cada 1 o 2 horas; no se recomienda en pacientes con deshidratación grave, porque la absorción subcutánea está disminuida. La insulina regular se administra a través de una bomba de infusión IV continua a 0,1 U/kg/hora con el objetivo de disminuir la glucemia 50-70 mg/dL hora, si esto no se logra se debe aumentar la velocidad de infusión 1 U/hora hasta alcanzar el objetivo. Cuando la glucemia sea igual o menor a 200 mg/dL se debe reducir la infusión de insulina a 0,05 U/kg/hora y mantenerla hasta la resolución de la acidosis.

Cuando se cumplen con criterios de resolución de la cetoacidosis diabética (**TABLA 79**) y el paciente inicie la alimentación se debe comenzar el esquema basal bolo de insulina subcutánea, al menos 2 horas antes de omitir la infusión de insulina, a la dosis de 0,5 a 0,8 U/kg/día (en pacientes que no se encontraban recibiendo insulina); 50% de la dosis como insulina basal

**TABLA 79.** Criterios de resolución de la cetoacidosis diabética.

|                            | Cetoacidosis | Estado hiperosmolar |
|----------------------------|--------------|---------------------|
| Glucosa plasmática (mg/dL) | <200         | <250                |
| pH                         | >7,30        | NA                  |
| HCO <sub>3</sub> (mEq/L)   | >15          | NA                  |
| Osmolalidad (mOsm/L)       | NA           | <320                |
| Anion Gap                  | <12          | NA                  |
| Estado mental              | NA           | Alerta              |

NA: no aplica

(glargina, detemir, NPH) y 50% como insulina en bolo (insulina aspart, lispro, glulisina o regular) dividida en dosis equitativas antes de las comidas principales (desayuno, almuerzo y cena). En pacientes que se encontraban con un régimen de insulina se puede mantener la dosis habitual si se considera que es adecuado, de lo contrario calcular una nueva dosis convencional.

**Bicarbonato.** En la cetoacidosis no es recomendable su uso rutinario ya que la acidemia tiende a corregirse rápidamente con la hidratación y la terapia insulínica. Se debe administrar cuando el pH arterial sea  $<6,9$  posterior a la expansión inicial de líquidos. En ese caso, *American Diabetes Association* recomienda administrar 100 mEq en infusión lenta durante 2 horas. La cantidad total de bicarbonato a pasar en 24 horas se puede calcular en miligramos según la fórmula siguiente: bicarbonato de sodio =  $\text{HCO}_3^-$  ideal (24) -  $\text{HCO}_3^-$  real  $\times$  (0,4  $\times$  kg peso).

**Fosfato.** Su uso se justifica si la fosfatemia es menor de 1 mg/dL o hay síntomas de debilidad de músculos respiratorios o esqueléticos, disfunción cardíaca o anemia. Suele administrarse 20-30 mEq de fosfato potásico en el curso de varias horas, la máxima velocidad de infusión es de 14 mEq/hora (4,5 mmol/hora). Los pacientes alcohólicos y los desnutridos pueden necesitar dosis mayores.

## ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO

Se observa con mayor frecuencia en pacientes con DM2, mayores de 45 años y cuyo mecanismo de la sed esté alterado o el acceso de líquidos esté restringido. Tiene una mortalidad del 10% a 20% y los desencadenantes son similares a los descritos para la cetoacidosis. En el estado hiperosmolar existe un déficit relativo de insulina y menores niveles circulantes de hormonas contrarreguladoras en comparación con la cetoacidosis, lo cual no genera cetonemia y cetosis importante. Se desarrolla lentamente en el transcurso de días, se genera gran pérdida de líquido extracelular por diuresis osmótica debido a la marcada hiperglucemia, por lo cual el déficit de agua suele ser mucho mayor que el observado en la cetoacidosis (puede llegar a 22 litros), y la acidosis, cuando ocurre, es el resultado de la deshidratación, sepsis y/o insuficiencia renal. Cursa con polidipsia, poliuria, trastornos de la consciencia e isquemia cerebral focal (hemiparesia, hemianopsia y afasia), deshidratación mucho más marcada que en la cetoacidosis y aumento de la osmolalidad del plasma habitualmente sin cetoacidosis. Los criterios diagnósticos se muestran en la **TABLA 73**.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del estado hiperosmolar comparte similitudes con lo descrito para la cetoacidosis, pero con diferencias importantes.

**Fluidoterapia.** Se inicia al hacer el diagnóstico y suele ser menos agresivo que en la cetoacidosis, a pesar de que la deshidratación es mayor; esto se debe a que el cerebro de los pacientes con estado hiperosmolar (en especial el adulto mayor) es más sensible al daño cerebral inducido por los cambios en el sodio, glucosa y agua (y por tanto de la osmolalidad). La terapia se inicia con solución salina 0,9%: 1.000 mL en la primera hora, luego 500 a 1.000 mL/hora, según la gravedad de la deshidratación con el objetivo de disminuir la osmolalidad de 3 a 8 mOsm/L/hora y mantener un balance hídrico positivo de 2.000 a 3.000 mL después de 6 horas y de 3.000

a 6.000 mL a las 12 horas, con vigilancia de sobrecarga hídrica en pacientes con insuficiencia cardíaca y/o falla renal. Se debe continuar el monitoreo de la respuesta en las siguientes horas para garantizar un balance hídrico positivo y reducción de la osmolalidad y el sodio (no mayor de 10 mEq/L en 24 horas). Cuando la osmolalidad no desciende al ritmo deseado y a la vez aumenta el sodio más de 2,4 mEq/L por cada 100 mg/dL de descenso en la glucosa, es indicativo de una hidratación insuficiente; pero, si es adecuada se debe sustituir la solución 0,9% por 0,45%. Cuando la glucemia esté por debajo de 250 mg/dL se continua con solución 0,9% o 0,45% según sea el caso y añadir solución dextrosa al 5% a 125 mL/hora.

**Insulinoterapia.** Si no existe cetonemia o cetonuria significativa no iniciar insulina antes de la restitución adecuada del volumen intravascular, ya que solo con esta medida se obtiene descenso de la glucemia y el inicio precoz de la insulina puede contribuir con mayor cambio en la osmolalidad por descenso rápido de la glucemia (se recomienda que no sea mayor de 90 mg/dL/hora); además, complicaciones neurológicas y el potencial riesgo de producir colapso circulatorio. La insulina se debe iniciar en los siguientes casos:

1. **Inicio temprano.** Estado hiperosmolar con cetonemia ( $\beta$ -hidroxibutirato  $> 1$  mmol/L  $< 3$  mmol/L) o cetonuria ( $< 2+$ ) con pH  $> 7,30$  y  $\text{HCO}_3^- > 15$  mmol/L. Indicar insulina regular a 0,05 U/kg/hora en infusión continua intravenosa. En caso de hiperosmolalidad con cetonemia ( $\beta$ -hidroxibutirato  $> 3$  mmol/L) o cetonuria ( $> 2+$ ) con pH  $< 7,30$  y  $\text{HCO}_3^- < 15$  mmol/L. Usar insulina regular a 0,1 U/kg/hora en infusión continua.
2. Cuando la glucemia deje de descender con la fluidoterapia adecuada, se usa la insulina regular a 0,1 U/kg/hora en infusión continua intravenosa o se aumenta 1 U/hora si ya se había iniciado la insulinoterapia. Cuando la glucemia sea menor de 250 mg/dL se reduce la velocidad de infusión de insulina a la mitad.

**Potasio.** Se debe mantener el potasio en rango de 4 a 5,0 mEq/L similar que en los pacientes con cetoacidosis.

**Trombopprofilaxis.** Los pacientes con estado hiperosmolar tienen riesgo de trombosis venosa similar a los pacientes con sepsis, falla renal aguda o enfermedad del tejido conectivo, y mayor que en la cetoacidosis diabética; por lo tanto, se recomienda trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular durante la hospitalización hasta el momento del egreso, si no existen contraindicaciones.

Durante la terapia se deben vigilar parámetros clínicos y de laboratorio para orientar las decisiones clínicas y reconocer tempranamente las complicaciones: glucemia y cetonemia (o cetonuria) horaria hasta la resolución de la hiperosmolalidad; sodio, potasio, urea, cálculo de la osmolalidad cada hora por las primeras 6 horas, cada 2 horas en las siguientes 6 horas y luego cada 4 horas hasta la resolución del estado hiperosmolar. Además, signos vitales y balance hídrico horario. Evaluar complicaciones de la terapia (sobrecarga hídrica, edema cerebral, mielinolisis pontina). Una vez cumplidos los criterios de resolución se inicia la dieta, el cambio a insulina subcutánea. En algunos pacientes puede ser necesario continuar con fluidoterapia, en especial cuando la ingesta no es adecuada.

## HIPOGLUCEMIA

Consiste en una glucemia por debajo de 70 mg/dL, este valor se reconoce como el límite en el cual se produce la respuesta neuroendocrina en pacientes no diabéticos. Es consecuencia del uso excesivo de insulina, hipoglucemiantes orales, falta de ingestión de alimentos, actividad física excesiva, presencia de vómitos, diarreas o uso exagerado de alcohol. Según la concentración de glucemia se puede clasificar en hipoglucemia nivel 1 cuando es de 54 a 70 mg/dL; nivel 2 cuando la glucemia es menor de 54 mg/dL sin síntomas de neuroglucopenia, e hipoglucemia nivel 3 cuando es menor de 54 mg/dL con síntomas de neuroglucopenia. Puede presentar una variedad de síntomas que varían desde cefalea y náuseas hasta manifestaciones autonómicas (diaforesis, palpitaciones, temblor, sensación de hambre) o, de neuroglucopenia: confusión, alteraciones en la conducta, incoordinación, convulsiones, estupor o coma.

## TRATAMIENTO

La estrategia a utilizar dependerá de la gravedad de la hipoglucemia y la capacidad del paciente para ingerir alimentos por vía oral. En la hipoglucemia nivel 1 o nivel 2 que sean capaces de alimentarse por vía oral, iniciar terapia con carbohidratos refinados (agua con azúcar), de acción rápida y en pacientes con hipoglucemia nivel 3 o, hipoglucemia nivel 1 o 2 que no pueden alimentarse por vía oral, iniciar con terapia parenteral.

**Terapia oral (carbohidratos de acción rápida).** Se administra cualquier alternativa: 15 a 20 g de glucosa en forma dextrosa 5 a 7 tabletas de 3,4 g o 66 mL de solución (75 g/250 mL); dos tubos de glucosa en gel al 40%; 150 a 200 mL de jugo de frutas puro o 3 a 4 cucharaditas de azúcar disuelto en agua. Medir glucemia capilar a los 10 minutos del tratamiento y si persiste por debajo de 70 mg/dL repetir dosis (máximo 3 veces). Si la glucemia se mantiene por debajo de 70 mg/dL se debe usar la terapia parenteral.

**Terapia parenteral.** El glucagón ha demostrado ser efectivo en casos de hipoglucemia inducida por insulina, la dosis es de 1 mg IM dosis única (no se ha demostrado mayor efectividad con dosis repetidas). Evitar su uso en personas con historia de enfermedad hepática, abuso de alcohol y/o desnutrición grave, en quienes la reserva de glucógeno está disminuida. Si la glucemia persiste por debajo de 70 mg/dL: dextrosa: 20 a 25 g de glucosa en forma de dextrosa al 5% (400 mL), 10% (200 mL), 20% (100 mL), o al 50% (50 mL) a pasar en 15 minutos. Medir la glucemia capilar en 10 minutos y repetir la dosis si es necesario. Cuando la glucemia esté por encima de 70 mg/dL y el paciente está consciente y capaz de ingerir alimentos por vía oral, continuar con 20 g de carbohidratos de acción prolongada que puede ser *snacks* (2 galletas, 200 a 300 mL de jugo de frutas o una rebanada de pan) o comida normal. Cuando el paciente no puede ingerir alimentos por vía oral continuar con dextrosa al 10% a una velocidad de infusión de 100 mL/hora hasta que reinicie la vía oral.

## COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES

### Pie diabético

Más del 50% de las amputaciones de miembros inferiores, no traumáticas, son directamente atribuidas a la diabetes. La incidencia anual de úlceras por pie diabético es de 7% y, puede llegar

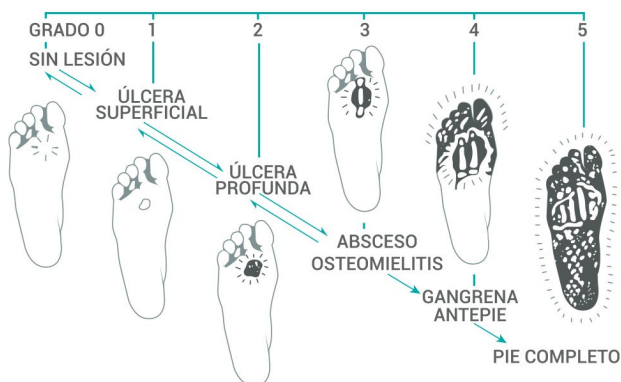
a 50% cuando existen otros factores de riesgo, como: neuropatía periférica, deformidad del pie, enfermedad arterial periférica y amputaciones previas. Puede comenzar con una neuropatía sensorial que conduce a la falta de detección temprana de traumatismos, aumento del estrés mecánico en áreas que genera engrosamiento de la piel (callos), hemorragia subcutánea, úlceras y gangrena. Ver clasificación de Wagner (**FIG. 41**).

El uso de calzado inadecuado es un problema común, especialmente zapatos apretados y tacones altos. El tamaño del pie aumenta con la edad, especialmente cuando se aplana el arco del pie hacia fuera; de manera que los zapatos que cubren los dedos deben ser más anchos para evitar la presión sobre ellos.

La enfermedad arterial por aterosclerosis contribuye a la cicatrización inadecuada de las heridas; se manifiesta con claudicación intermitente, disminución o ausencia de los pulsos arteriales, trastornos tróficos de la piel y faneras (uñas y pelos) y anomalías ortopédicas como deformidades del arco, dedos en “martillo” o en garra y *hallux valgus*.

El paciente y su familia deben ser educados para el examen de los pies. Todo paciente diabético debe ser evaluado por especialistas del pie (podiatra, endocrinólogo, traumatólogo o cirujano vascular); el examen del pie debe ser meticuloso en todas las consultas y hacerse al menos una vez al año, o más frecuente según la categoría de riesgo (**FIG. 42**).

**FIG. 42.** Representación esquemática de la clasificación de Wagner.



El paciente con pie diabético amerita una evaluación dermatológica, musculoesquelética, neurológica y vascular para estratificar el riesgo y decidir la terapéutica (**TABLA 80**).

- 1. Evaluación dermatológica.** Incluye la región interdigital en busca de áreas de eritema, úlceras y distrofia ungueal; apreciar la temperatura entre ambos pies, que sugieren enfermedad vascular periférica.
- 2. Evaluación musculoesquelética.** Buscar deformaciones que se asocian con incremento de la presión plantar y ruptura de la barrera cutánea (hiperextensión de articulación metatarsofalángica con flexión de las articulaciones interfalángicas o extensión de las falanges distales y artropatía de Charcot).
- 3. Evaluación neurológica.** Está dirigida a identificar la pérdida de sensibilidad termoalgésica y profunda como la presión y vibración del pie (pérdida de la sensación protectora

**TABLA 80.** Clasificación del riesgo basada en la evaluación del pie.

| Categoría de riesgo | Definición                         | Tratamiento  | Seguimiento                                  |
|---------------------|------------------------------------|--|--|
| 0                   | Sin (EAP, LOPS, ni deformidades)   | Educación del paciente y uso de calzado apropiado  | Evaluación anual                             |
| 1                   | LOPS, con o sin deformidad         | Igual que en categoría 0 y considerar cirugía profiláctica si alguna deformidad no permite el uso de calzado | Evaluación cada 3 a 6 meses                  |
| 2                   | EAP evidente (con o sin LOPS)      | Igual que en categoría 0 más evaluación por cirugía vascular   | Evaluación cada 2 o 3 meses por especialista |
| 3                   | Historia de úlceras o amputaciones | Igual que en categoría 1, evaluación por cirugía vascular por EAP  | Evaluación cada 1 a 2 meses por especialista |

EAP: enfermedad arterial periférica. LOPS: pérdida de la sensación protectora (en inglés).

LOPS; siglas en inglés). LOPS incluye los siguientes pasos: test de monofilamento de 10 g, prueba de percepción de vibraciones con diapasón, reflejo calcáneo (aquileo) y sensación de pinchazo. El **test de monofilamento** de 10 g (monofilamento de *Semmes-Weinstein*) se evalúa en el paciente con los ojos cerrados, el dispositivo se coloca perpendicular a la piel (evitar las callosidades) y se aplica presión en la base del 1º, 3º y 5º metatarsianos, talón, pulpejo del hallux y 5º dedo del pie, hasta que el monofilamento se doble y mantenerlo unos segundos antes de retirarlo. Cuando se presiona el monofilamento en el sitio; se le pregunta al paciente que responda, ¡sí o no!; el enfermo debe identificar la sensación de presión y la localización.

- 4. Evaluación vascular.** La evaluación de la enfermedad arterial periférica incluye la palpación de los pulsos de las arterias dorsal del pie y tibial posterior; los cuales deben describirse como presentes o ausentes; recordar que la presencia de pulsos puede ser engañosa porque las arterias de los diabéticos usualmente son rígidas y pueden pulsar a pesar de un flujo sanguíneo deficiente. El retardo del “llenado capilar” de los dedos son indicadores de disminución del flujo sanguíneo. El flujo venoso también está comprometido en estos pacientes (usualmente debido a un deterioro de las válvulas) y puede contribuir a la formación de úlceras por estasis venoso (úlceras varicosas). A los pacientes con signos o síntomas de enfermedad arterial periférica se les debe calcular el índice tobillo-brazo (ITB) que se obtiene al dividir la presión arterial sistólica del tobillo y la presión sistólica más alta medida de ambos brazos, un ITB >0,9 es normal, <0,8 se asocia con claudicación y <0,4 con dolor en reposo y pie diabético.

## TRATAMIENTO

**Disminuir la carga plantar.** Representa la piedra angular para el tratamiento de las úlceras plantares causadas por estrés biomecánico; para lo cual se prefiere el uso de dispositivos de descarga hasta la rodilla (fijo o extraíble), yeso de contacto total o férulas prefabricadas para la

marcha. Cuando estas opciones no están disponibles o contraindicadas se recomienda el uso de espuma de filtro y calzado adecuado.

**Inspección regular del pie.** Usar apósitos que controlen el exceso de exudación y humedad. El médico debe desbridar callos circundantes, úlceras con tejido necrótico, drenar áreas de colección y liberar compartimentos. Si no mejoran a la semana y no hay evidencia de infección ni isquemia, usar apósitos impregnados de octosulfato de sacarosa, aloinjerto de membrana placentaria o parches de leucocitos autólogos. Si hay signos de infección tomar muestras para cultivos e iniciar antibioticoterapia empírica de amplio espectro para *S. aureus*, estreptococos, anaerobios, grampositivos y gramnegativos y, luego ajustar en base a resultados de cultivos, antibiograma y la respuesta clínica. Considerar la revascularización cuando el ITB es menor de 0,5 y los hallazgos en la imagen vascular sugieren que es conveniente, sobre todo cuando hay isquemia extensa, infección o úlceras con más de 6 semanas de evolución, que no mejoran con la terapia convencional.

## RETINOPATÍA DIABÉTICA

La *retinopatía diabética* es la primera causa de ceguera en el mundo y es más frecuente y grave en la DM1; un 25% de estos pacientes tiene retinopatía a los 5 años del diagnóstico y 80% después de los 15 años. La retinopatía ocurre en el 50% de todos los diabéticos con más de 20 años de evolución y está relacionada con su mal control; una vigilancia estricta retarda su aparición y reduce la progresión hasta un 80%. Se recomienda la evaluación oftalmológica anual, que incluye el fondo de ojo y la TC de segmento posterior. Las lesiones de la mácula son identificadas con la angiografía con fluoresceína; este estudio también identifica los microaneurismas.

Clínicamente se producen fosfenos, déficit del campo visual, amaurosis, iritis, rubeosis y catarata. Inicialmente se observan microaneurismas y disminución del calibre arterial; luego hemorragias intrarretinianas, exudados algodonosos y edema macular; debido al incremento de la permeabilidad capilar y estasis del flujo axoplásmico, por isquemia de la capa de fibras nerviosas. Al avanzar la enfermedad se produce proliferación con neovasos, muy susceptibles de romperse y producir sangrado prerretiniano y del humor vítreo; como consecuencia se genera fibrosis y retracción que ocasiona desprendimiento de la retina o hemorragia grave del vítreo. La proliferación vascular puede extenderse hacia el iris o al área trabecular de drenaje del humor acuoso y producir un glaucoma neovascular. La retinopatía diabética se clasifica en no proliferativa (RDNP) y proliferativa (RDP). En la RDNP se ven microaneurismas y/o microhemorragias, lesiones venosas y exudados duros y blandos. En la RDP, frecuente en los diabéticos tipo 1, suelen verse neoformaciones vasculares, hemorragia del vítreo, proliferación fibrosa secundaria y desprendimiento de retina.

La fotocoagulación panretinal mejora un 80% la retinopatía proliferativa. La vitrectomía es una alternativa para la retinopatía grave que no responde a la fotocoagulación o no califica para ella; también está indicada en las hemorragias del vítreo no reabsorbibles y con función de la retina conservada. En el caso del edema macular se utiliza la fotocoagulación localizada. Para el edema macular se usan los agentes antifactor de crecimiento vascular (VEGF), son más efectivos que la fotocoagulación láser; actualmente la FDA ha aprobado el bevacizumab, ranibizumab y aflibercept intravítreo, mensual por 12 meses.



## ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

Son conocidos los efectos de la diabetes sobre la función renal y la progresión a la enfermedad renal crónica (ERC); su prevalencia se estima en 34%. Actualmente se define como enfermedad renal diabética (ERD) y el diagnóstico se basa en la presencia de albuminuria y/o disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG); alrededor de un 30% de la DM1 y 40% de la DM2 desarrollan esta enfermedad. Además, en su etiopatogenia, se involucra la hiperglucemia sostenida, la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular. En la DM1 la enfermedad renal se presenta alrededor de 10 años después del diagnóstico y en la DM2 puede estar presente, hasta en un 20%, inclusive en el momento del diagnóstico de la diabetes. La ERD se asocia comúnmente con la enfermedad cardiovascular, de tal manera que muchos pacientes mueren por causas cardiovasculares antes de acceder a un trasplante renal. La ERD es consecuencia de una glomerulopatía, caracterizada por acúmulo de matriz extracelular, daño endotelial, expansión del mesangio y ensanchamiento de la pared de los capilares glomerulares por engrosamiento de la membrana basal glomerular; esta expansión celular del mesangio generalmente afecta todos los glomérulos y se denomina *glomerulosclerosis mesangial intercapilar*. Las lesiones nodulares intercapilares (ácido-Schiff positivo) son conocidas como lesiones de Kimmelstiel-Wilson, altamente específicas de la nefropatía diabética, y se ven fundamentalmente en la DM1. Los factores de riesgo para la ERD está dada por la susceptibilidad (edad, sexo, etnia y la historia familiar) y los factores de iniciación por la hiperglucemia, hipertensión arterial, obesidad y transgresiones dietéticas.

El diagnóstico de la ERD se basa en la albuminuria y/o en la reducción de la TFG ( $\leq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Para el despistaje de albuminuria se prefiere la relación albúmina/creatinina en una muestra de orina al azar, versus a la recolección de orina de 24 horas. La relación albúmina/creatinina normal es  $\leq 30$  mg/g Cr. Para confirmar la albuminuria, se usan dos a tres muestras en 3 meses. El grado de albuminuria se relaciona estrechamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular, progresión de la enfermedad renal y la mortalidad. Tomar en cuenta que la excreción urinaria de albúmina puede ser afectada por el ejercicio en las últimas 24 horas, infección, fiebre, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperglucemia marcada, menstruación y cifras tensionales muy elevadas. En la estimación de la TFG, se prefiere la ecuación CKD-EPI 2021, que incluye el sexo, la edad y la creatinina sérica; en lugar de las ecuaciones MDRD o la Cockcroft-Gault.

La ERC de acuerdo a la ADA, se clasifica en función de la causa, la TFG y la albuminuria (**TABLA 81**), donde además se indica el riesgo de progresión a ERC (señalado por los colores), que va de verde, amarillo, naranja, rojo y rojo intenso en secuencia de riesgo. La frecuencia de visitas anuales está señalada por los números en las cajas de riesgo, así como el momento de referir al nefrólogo de acuerdo a la TFG y la albuminuria.

## TRATAMIENTO

Para evitar el inicio o progresión de la nefropatía diabética se requiere el control estricto de la presión arterial ( $< 130/80$  mm Hg); se prefiere la dilatación selectiva de la arteriola eferente mediante el bloqueo específico del sistema renina-angiotensina con los IECA o ARA-II; estos

**TABLA 81.** Enfermedad renal crónica (Adaptado de Standar of Care of Diabetes, 2022).

| ERC clasificación basada en  |     |                              |       | Categorías de albúmina, descripción y rango |                         |                      |
|--|-----|------------------------------|-------|---|-------------------------|----------------------|
| Causa (C)  |     |                              |       | A1  | A2                      | A3                   |
| TFG (G)  |     |                              |       | Normal a levemente aumentada                | Moderadamente aumentada | Gravemente aumentada |
| Albuminuria (A)  |     |                              |       | <30 mg/g                                    | 30-299 mg/g             | ≥300 mg/g            |
| <b>Categorías de TFG (mL/min. 1,73m<sup>2</sup>)</b><br><br><b>Descripción y rango</b> | G1  | Normal a alta                | ≥90   | Si hay ERD<br>1                             | Amenaza<br>1            | Referir<br>2         |
|  | G2  | Disminución leve             | 60-89 | Si ERD<br>1                                 | Amenaza<br>1            | Referir<br>2         |
|  | G3a | Disminución leve a moderada  | 45-59 | Amenaza<br>1                                | Amenaza<br>2            | Referir<br>3         |
|  | G3b | Disminución moderada a grave | 30-44 | Amenaza<br>2                                | Amenaza<br>3            | Referir<br>3         |
|  | G4  | Disminución grave            | 15-29 | Referir<br>3                                | Referir<br>3            | Referir<br>4+        |
|  | G5  | Falla renal                  | <15   | Referir<br>4+                               | Referir<br>4+           | Referir<br>4+        |

deben mantenerse si hay aumento de la creatinina  $\leq 30\%$  en ausencia de depleción de volumen. En pacientes con DM2, ERC y riesgo cardiovascular, se puede considerar el uso de inhibidores de SGLT2, con una TFG  $\geq 25$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria  $\geq 300$  mg/g. Como alternativa, se recomienda el antagonista del receptor de mineralocorticoide (finerenona). En personas con enfermedad estadio 3 o más, no en diálisis, se debe restringir la ingestión de proteínas a 0,8 g/kg/día; en pacientes bajo diálisis se puede considerar mayor ingesta de proteínas. En la enfermedad renal avanzada, la anemia se debe corregir con hierro y eritropoyetina, si bien no detiene la progresión de la enfermedad, incide en el funcionamiento cardíaco y, por tanto, disminuye indirectamente la morbimortalidad.

Además de un excelente marcador de nefropatía diabética, la albuminuria se asocia a un aumento de 4-8 veces de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Se debe evitar el uso de agentes nefrotóxicos y contrastes (AINE, aminoglucósidos, yodo, gadolinio). Las infecciones urinarias deben ser detectadas y tratadas intensivamente. El control de las dislipidemias tiene efectos beneficiosos en la microangiopatía; las estatinas inhiben la proliferación mesangial. En los pacientes con nefropatía en estadios III y IV se deben usar cuidadosamente los hipoglucemiantes orales por su eliminación renal; la insulina, emplearse con mucha cautela. La diálisis crónica es necesaria en algunos pacientes con ERC avanzada y, eventualmente, el trasplante renal.

## POLINEUROPATÍA DIABÉTICA

La diabetes es la causa de neuropatía periférica más frecuente en el mundo; aproximadamente dos tercios de estos pacientes presentan neuropatía que aumenta al avanzar la enfermedad; el control glucémico adecuado se ha relacionado con un retardo en la aparición o progresión del daño neuropático. La patogenia de esta neuropatía es multifactorial y no es totalmente conocida. La hiperglucemia crónica persistente es el desencadenante de la activación de la enzima *aldosa-reductasa*, la alteración de la vía de los polioles y la formación de productos finales de la glicación proteica. Existe un trastorno del transporte axonal y deterioro de las relaciones neurotróficas entre las terminaciones periféricas y las células ganglionares (se pierden las fibras mielínica y amielínicas); también se han involucrado factores inmunológicos en su patogenia. La neuropatía diabética compromete los nervios somáticos y autónomos (nervios de las extremidades inferiores, craneales y de los sistemas digestivo y genitourinario). La prevalencia de esta entidad varía enormemente; 50% a 75% de las amputaciones no traumáticas se atribuye a la neuropatía diabética.

En líneas generales, esta neuropatía se clasifica en subclínica, clínica difusa y síndromes focales. La *neuropatía subclínica* se diagnostica con pruebas que demuestren la disminución en la conducción nerviosa. La *neuropatía* difusa afecta los nervios somáticos de los miembros inferiores; se caracteriza por dolores neuropáticos, calambres nocturnos, parestesias e hiperestesias, que se alivian con la deambulación; además, marcha atáxica, alteraciones de la sudoración, arreflexia osteotendinosa, disminución de la sensibilidad táctil, térmica y dolorosa, anestesia, atrofia muscular y mal perforante plantar. También se observa parálisis facial y de nervios oculomotores (oftalmoplejía). Las lesiones autonómicas viscerales incluyen diarreas nocturnas por la enteropatía y/o neuropatía, vómitos por la gastroparesia, atonía de la vesícula biliar, retención crónica de orina por la vejiga neurogénica, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, hipotensión arterial postural e infarto del miocardio silente.

## TRATAMIENTO

Se han usado muchos medicamentos que intentan bloquear la generación de productos de glicación que mejoran la conducción nerviosa, tales como inhibidores de la *aldosa reductasa*, derivados del ácido octanoico como el ácido alfa lipoico (efectivo tanto en neuropatía somática como autonómica), el ácido gamma-linolénico, inhibidores de la *proteína cinasa C-beta* y aminoguanidinas. La inmunoglobulina humana intravenosa, azatioprina y etanercept, se usan en la neuropatía, por la evidencia de un componente de autoinmunidad neuronal. Se han usado diferentes medicamentos como *antidepresivos tricíclicos*: amitriptilina, 10 a 25 mg VO en las noches; imipramina a la misma dosis y clomipramina, 25 a 50 mg VO en las tardes; *antidepresivos no tricíclicos*: mianserina, 30 a 90 mg VO, fluoxetina y paroxetina; *neurolépticos*: flufenazina, 1 a 6 mg VO diarios. También se han empleado con menos eficacia los *anticonvulsivantes*: carbamazepina, 200 mg VO 3 veces diarias o la difenilhidantoína, 100 mg VO tres veces diarias por 6 meses y la difenhidramina, 50 mg VO c/12 h. Actualmente se usa la gabapentina, 300 mg VO dos o tres veces diarias hasta una cantidad máxima de 3.600 mg; pregabalina, 150 mg hasta 600 mg VO divididas en dos dosis diarias, y duloxetina, 60 a 120 mg VO/día. *Otros*

*medicamentos* usados son la: mexiletina, lidocaína y capsaicina tópica (anestésicos locales). En la neuritis simple se usa la estimulación transcutánea eléctrica del nervio comprometido.

Con respecto a la **neuropatía autonómica**, la hipotensión postural puede ser tratada con fludrocortisona, metoclopramida (pacientes con exceso dopaminérgico), yohimbina o inhibidor  $\alpha$  2 adrenérgico (pacientes con exceso adrenérgico), propranolol (pacientes con exceso adrenérgico  $\beta$ ). Para la gastropatía se recomienda una dieta baja en grasas, comidas pequeñas y frecuentes, metoclopramida (10 mg media hora VO antes de cada comida), domperidona (10 mg VO 15 minutos antes de cada comida) y eritromicina (125-250 mg VO c/6-8 h). Para la enteropatía; caracterizada por constipación crónica, diarreas e incontinencia fecal, se usan antibióticos orales como tetraciclinas, trimetoprin-sulfametoxazol y metronidazol por períodos de hasta 3 semanas consecutivos (para evitar el sobrecrecimiento bacteriano), la colestiramina 4 mg VO tres veces diarias (evita la irritación del ácido biliar en el colon), difenoxilato y atropina ayudan en casos de diarrea y, son recomendables dietas libres de gluten para ayudar a un tránsito intestinal más expedito.

La **disfunción eréctil** puede ser tratada con inhibidores de la *fosfodiesterasa 5* (enzima que metaboliza el GMP cíclico): sildenafil, vardenafil y tadalafil. Previamente se debe hacer una evaluación cardiovascular y están proscritos los vasodilatadores del grupo nitratos. Como respuesta al estímulo sexual, los nervios cavernosos y las células endoteliales liberan óxido nítrico, el cual estimula la formación del *guanosina monofosfato cíclico* (GMP cíclico), necesario para la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos, el llenado sanguíneo y la erección. Los efectos adversos del sildenafil y del vardenafil son vómitos, cefalea, enrojecimiento facial, malestar abdominal y alteraciones de la percepción visual (color y brillo); el tadalafil puede producir dispepsia, cefalea y dolor de espalda. La dosis de sildenafil es de 50 a 100 mg VO y vardenafil, 5, 10 y 20 mg VO en 24 horas, una hora antes del estímulo sexual. El tadalafil, 5 mg/día VO, o 20 mg VO tres veces a la semana, o 20 mg VO a demanda.

Para la vejiga neurogénica se han empleado parasimpaticomiméticos como la urecholine (5 a 10 mg VO tres veces diarias) y el carbachol (250 a 750 mg SC o 1 a 4 mg VO). Se debe intentar la micción cada 4 horas, con leve compresión manual para lograr un buen vaciamiento (maniobra de Credé). Si persiste la retención o la incontinencia urinaria puede plantearse la resección del cuello vesical.

## DIABETES Y EMBARAZO

El embarazo tiende a descompensar estas pacientes; los requerimientos de insulina se elevan y es necesario usar grandes dosis, inclusive en pacientes que antes no la ameritaban. Aumenta la posibilidad de acidosis y toxemia del embarazo. La mortalidad fetal es del 10% a 15%, son frecuentes los abortos espontáneos, el polihidramnios, los partos prematuros, la ruptura prematura de membranas, los fetos gigantes (macrosomía) y las malformaciones congénitas (10 veces más frecuentes que un embarazo normal), como la anencefalia, meningocele, regresión caudal, espina bífida, transposición de grandes vasos, comunicación interventricular o interauricular, coartación de la aorta, duplicación ureteral, agenesia renal y anorrectal. Por otra parte, al acentuarse los trastornos metabólicos empeora la microangiopatía, retinopatía, nefropatía y

la neuropatía, por lo que es importante un buen control preconcepcional, especialmente con la HbA<sub>1c</sub>. La paciente diabética debe recibir ácido fólico para prevenir malformaciones del tubo neural. Con respecto a la nutrición se sugieren 30 kcal/kg de peso (peso actual) en caso de peso normal, 25 kcal/kg para sobrepeso y 20 kcal/kg para las obesas; el objetivo de la dieta en la diabética embarazada es que no gane demasiado peso y se mantenga euglicémica.

La insulina NPH constituye el medicamento de primera línea, aunque se puede usar insulina detemir. La dosis total se debe basar en la semana gestacional y en el peso de la paciente; así, en el primer trimestre se recomienda 0,7 U/kg/día, en el segundo 0,8 U/kg/día, y para el tercero de 0,9 a 1 U/kg/día. El esquema basal en bolos se describe como el más efectivo en estas pacientes.

Los requerimientos de insulina caen después del parto, por lo que se debe mantener vigilancia estricta con glucemias capilares preprandiales y la alimentación se debe establecer lo más pronto posible. El recién nacido debe ser evaluado precozmente para descartar posibles complicaciones como hipoglucemia del recién nacido, hipocalcemia transitoria, poliglobulia, inmadurez hepática e hipomagnesemia. Por estas razones se recomienda iniciar la lactancia precozmente para prevenir la hipoglucemia neonatal, hipocalcemia, ictericia y, ocasionalmente, insuficiencia respiratoria. Estas pacientes deben ser reevaluada a las 6 semanas posparto con glucemia basal y 2 horas poscarga de 75 g de glucosa; por el contrario, a las madres diabéticas pregestacionales se les ajusta la dosis de insulina o se vuelve a esquemas con hipoglucemiantes orales según sus requerimientos diarios, siempre tomando en cuenta la lactancia materna como contraindicación para ciertos hipoglucemiantes orales como las sulfonilureas.

## DIABETES Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Es tres veces más frecuente en la DM2 que en los no diabéticos. El 75% de los diabéticos muere por causas cardiovasculares, la tasa de mortalidad es dos veces mayor en hombres que en mujeres y los hombres tienen una mortalidad cuatro veces mayor que los no diabéticos. La enfermedad cerebrovascular y la diabetes está entre las 10 principales causas de muerte en el mundo. La presencia de ECVA en la DM1 y DM2, aumenta la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria, ictus, enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardíaca. Estas complicaciones aumentan con la edad, duración y el escaso control de la enfermedad y, se agravan al asociarse con otros factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica como la hipertensión arterial, dislipidemias, tabaquismo y obesidad. La diabetes se considera hoy día un equivalente de cardiopatía isquémica, es decir, una persona diabética sin infarto previo tiene el mismo riesgo de padecer un infarto del miocardio que otra no diabética que haya tenido previamente un infarto. El infarto del miocardio es la causa más frecuente de muerte en la DM1 y DM2 después de los 30 años, particularmente si cursan con enfermedad renal. La enfermedad coronaria puede ser la primera manifestación de una diabetes no diagnosticada, y puede ocurrir en forma silente por denervación autonómica del corazón o con síntomas de angina atípica; la HbA<sub>1c</sub> puede ayudar a diferenciar entre diabetes e hiperglucemia por estrés. Además de la mayor mortalidad de la enfermedad coronaria, son frecuentes la angina postinfarto, arritmias, bloqueos, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar, *shock*, hipoglucemias graves, cetoacidosis, acidosis láctica e insuficiencia renal por nefropatía previa. Además de la hiperglucemia como factor de riesgo coronario, en la DM2

se presentan los factores tradicionales asociados a mortalidad cardiovascular (hipertensión arterial, obesidad visceral, hipertrigliceridemia, bajo HDL-colesterol, aumento del LDL-colesterol y tabaquismo). En la DM1 el control glucémico intensivo reduce un 58% los eventos cardiovasculares, particularmente si se implementa en una etapa temprana de la enfermedad.

En la DM1 y 2 el tratamiento de los factores de riesgo tradicionales, es de importancia capital en la prevención y tratamiento de la enfermedad coronaria. Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia sea o no el paciente diabético, al momento del ingreso por infarto del miocardio se asocia con mayor mortalidad. Es importante evitar la hipoglucemia violenta por la liberación de catecolaminas que puede traer consigo arritmias graves. Se prefiere la insulina con bomba de infusión intravenosa para la hiperglucemia en pacientes críticamente enfermos, ya que se puede ajustar rápidamente. El valor de la glucemia en pacientes críticamente enfermos debería estar entre 140 a 180 mg/dL. En pacientes no críticos, también se debe evitar la hipoglucemia (niveles <90 mg/dL) y mantenerla por debajo de 200 mg/dL; y se pueden tratar con esquema basal en bolo de insulina.

Los pacientes previamente tratados con dieta o con hipoglucemiantes orales o inyectables, por lo general no requieren insulina. El tratamiento con sitagliptina disminuye las complicaciones intrahospitalarias y eventos cardiovasculares mayores en diabéticos con síndrome coronario agudo. Sin embargo, si ocurre insuficiencia cardíaca, se debe discontinuar la saxagliptina, alogliptina y las tiazolidinedionas porque generan retención de fluidos y empeoran la insuficiencia cardíaca; igualmente, suspender los inhibidores de SGLT2 en la enfermedad grave, con cetonemia o cetonuria y durante el ayuno prolongado. Los agonistas de GLP-1 (exenatida) en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, han demostrado disminución del tamaño del infarto y mejoría en la función ventricular. En el caso de los pacientes a quienes se les realiza una intervención coronaria percutánea (IPC), la hiperglucemia también se asocia con un pronóstico adverso. Si el paciente está críticamente enfermo debe recibir insulina por infusión, si no está críticamente enfermo, esquema basal en bolos y se debe suspender las sulfonilureas y las tiazolidinedionas. La metformina, aumenta el riesgo de acidosis láctica en caso de insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal, por lo que debe ser suspendida en pacientes con falla renal. Se puede considerar continuar con los inhibidores de la DPP-4. Los inhibidores de SGLT2 y agonistas GLP-1 han mostrado una reducción significativa del riesgo cardiovascular y deberían ser los fármacos de primera línea en estos pacientes.

Se debe tener cuidado cuando se usan los bloqueadores  $\beta$  porque pueden enmascarar hipoglucemias graves. Los controles de glucemia, glucosuria, cuerpos cetónicos y electrolitos deben ser vigilados estrictamente de la misma forma que en la cetoacidosis diabética, sobre todo en la primera semana. La alimentación oral debe iniciarse al pasar la fase aguda del infarto, preferiblemente blanda, con las mismas recomendaciones nutricionales que en el diabético no descompensado.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial es una enfermedad frecuente en la DM1 y DM2; la prevalencia oscila entre un 50% a 80%. La obesidad y la resistencia a la insulina, tienen un papel fundamental en

su patogenia. Al inicio la hipertensión arterial en la DM1 es baja, pero aumenta progresivamente con el tiempo y se asocia con la aparición de albuminuria; mientras que, en la DM2, un 39% de los pacientes son hipertensos al momento del diagnóstico, en ausencia de enfermedad renal; estos tienen mayor riesgo de hipertensión resistente, enfermedad cardiovascular, complicaciones microvasculares y mortalidad por todas las causas. El diagnóstico de hipertensión arterial se confirma con cifras  $\geq 140/90$  mm Hg. Se debe evaluar la presencia de cambios posturales de la tensión arterial y del pulso; el monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA), puede ser útil para confirmarla y sus fluctuaciones. La medida de tensión arterial en el hogar puede contribuir al diagnóstico y al control de la enfermedad. La meta de la presión arterial es  $< 130/80$  mm Hg en pacientes con ECVA o alto riesgo cardiovascular; sin embargo, con menor riesgo cardiovascular pueden ser  $< 140/90$  mm Hg. En los adultos mayores, lábiles y con enfermedad renal crónica, se deben tomar en cuenta eventos adversos como hipotensión, síncope, caídas, daño renal agudo y trastornos electrolíticos. El control de la tensión arterial disminuye la enfermedad macrovascular y la microangiopatía, especialmente la retinopatía y neuropatía. Las modificaciones de estilo de vida son trascendentales para el hipertenso diabético. Los fármacos de primera línea son los IECA y los ARA-II (son selectivos para disminuir la microalbuminuria y no se deben combinar); también pueden usarse los calcioantagonistas y los diuréticos; recordar que las tiazidas, pueden empeorar la tolerancia a la glucosa y causar hipopotasemia; esto ocurre mínimamente con la indapamida 1,5 mg/día VO y la clortalidona 12,5-25 mg/día. Pacientes con TA  $\geq 160/100$  mm Hg deben iniciar con dos fármacos.

## Bibliografía

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(1): 144-S174.
- Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 Diabetes Mellitus: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(19): e779-e806.
- Brown E, Heerspink H, Cuthbertson D, Wilding J. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonist: established and emerging indications. *Lancet*. 2021; 398: 262-276.
- Eisenberg D, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for metabolic and bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2022; 18: 1345-1356.
- Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocr Rev*. 2020; 41(5): 733-755.
- Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [published correction appears in *Diabetologia*. 2022 Jan; 65(1): 255]. *Diabetologia*. 2021; 64(12): 2609-2652.
- Jia G, Sowers JR. Hypertension in diabetes: An update of basic mechanisms and clinical disease. *Hypertension*. 2021; 78: 1197-1186.
- Johansson I, Dicembrini I, Mannucci E, Cosentino F. Glucose-lowering therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2021; 17(8): e618-e630.
- Joint British Diabetes Societies for inpatient care. The management of Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS) in adults. *Diabet Med*. 2022; Nov 12: e15005. doi: 10.1111/dme.15005. Online ahead of print.
- Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022; 12(1): 7-11.



- Mazin I, Chernomordik F, Fefer P, Matetzky S, Beigel R. The impact of novel anti-diabetic medications on CV outcomes: A new therapeutic horizon for diabetic and non-diabetic cardiac patients. *J Clin Med*. 2022; 11(7): 1904.
- Nauck M, Meier J. Incretin Hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obs Metab*. 2018; 20(1): 5-21.
- Nauck M, Quast D, Wefers J, Meier J. GLP-1 receptor agonist in the treatment of type 2 diabetes -state of the art. *Molecular Metabolism*. 2021; 46: 101-102.
- Nesto R, Inzucchi S. Glycemic control for acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus Section Editors: Gersh B, Nathan D. Uptodate last updated: 2021 Oct 15. Download Apr 2022.
- Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Ugel E, et al. Cardiometabolic risk factors in Venezuela. The EVES-CAM study: a national cross-sectional survey in adults. *Prim Care Diabetes*. 2021; 15(1): 106-114.
- Perry R, Shulman G. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *J. Biol. Chem*. 2020; 295(42): 14379-14390.
- Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, et al. Nutrition in patients with type 2 diabetes: Present knowledge and remaining challenges. *Nutrients*. 2021; 13(8): 2748.
- Vargas-Uricoechea H. Current state and principles of basal insulin therapy in type 2 diabetes. *J Clin Med Res*. 2022; 14(1): 8-21.
- Wilson R, Aminian A, Tahrani A. Metabolic surgery: A clinical uptodate. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(1): 63-83.
- Schaper N, Van Netten J, Apelqvist J, Bus S, Hinchliffe R, Lipsky B. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 uptodate). *Diabetes Metab Res Ev*. 2020; 36(S1): e3266.
- Stenberg E, et al. Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 update. *World J Surgery*. 2022; 46: 729-751.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 183: 109119.
- Williams DM, Jones H, Stephens JW. Personalized type 2 diabetes management: An update on recent advances and recommendations. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022; 15: 281-295.
- Wong EY, Kroon L. Ultra-Rapid-Acting Insulins: How fast is really needed? *Clin Diabetes*. 2021; 39(4): 415-423.
- Ziegler D, et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig*. 2021; 12: 464-475.

## CAPÍTULO 54

# AMENORREAS E HIRSUTISMO

LILIANA FUNG, JESÚS ALFONSO OSUNA-CEVALLOS

### INTRODUCCIÓN

La amenorrea, o ausencia de las menstruaciones espontáneas, expresa una alteración en uno de los niveles del eje funcional hipotálamo-adenohipófisis-ovarios-útero, es por tanto un síntoma y no una enfermedad, de manera que sus causas deben investigarse cuidadosamente. La menstruación se debe a varios mecanismos de un sistema de autorregulación que envuelve a nivel central al hipotálamo e hipófisis y, en la periferia, los ovarios y el útero (endometrio). La frecuencia del ciclo menstrual abarca de 24 a 38 días, según la última clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO); se inicia con el primer día de la menstruación y concluye con la aparición de la próxima regla. Variaciones en la frecuencia y duración del ciclo menstrual ocurren al comienzo y al final de la vida reproductiva. Durante el ciclo menstrual se genera una serie de cambios hormonales en los cuales están involucradas la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH), las gonadotropinas hipofisarias, el estradiol y la progesterona.

Las amenorreas se dividen en fisiológicas y patológicas; estas últimas pueden ser primarias cuando nunca ha habido menstruación (ausencia de la menarquia), y secundarias cuando cesan los períodos menstruales previamente establecidos. La amenorrea fisiológica se observa durante el embarazo, lactancia y después de la menopausia. Períodos variables de amenorrea pueden ocurrir en los dos primeros años siguientes a la menarquia y en mujeres adultas sin que eso constituya una anormalidad. La menarquia ocurre entre los 9 y 16 años de edad (promedio 12,5 años). Después de esta, los ciclos en la adolescencia temprana pueden ser muy variables, pero tienden a regularizarse en los 2 o 3 años siguientes. En el primer año tras la menarquia, la mayoría de los ciclos varían entre 21 y 45 días. La telarquia (inicio del desarrollo de las mamas) y la pubarquia (aparición del vello pubiano) aparecen uno a dos años antes de la menarquia. El cese de la menstruación por la menopausia ocurre entre los 47 y 52 años. El comienzo de las menstruaciones y el cese de estas pueden ocurrir normalmente antes o después de estas edades y son consideradas como fisiológicas.

## AMENORREAS PRIMARIAS

Se refiere a la ausencia de menarquia pasados los 16 años. La investigación de una amenorrea primaria debe hacerse en una adolescente que a los 14 años no ha tenido su primera menstruación y que no haya desarrollado sus caracteres sexuales secundarios; o si a los 16 años, estos se han desarrollado normalmente, pero no ha ocurrido la primera menstruación.

Para establecer el diagnóstico etiológico de las amenorreas primarias es necesario investigar acuciosamente la historia menstrual de la madre y las hermanas de la paciente; así como los antecedentes prenatales de la madre y la ingesta de medicamentos durante el embarazo. Hay que investigar en la paciente el desarrollo cronológico de los cambios puberales, la exposición a sustancias químicas, medicamentos, radiaciones y enfermedades infectocontagiosas (meningitis o encefalitis). Es indispensable hacer un examen físico completo que incluya cambios en la apariencia corporal, peso, talla y la brazada (distancia que abarcan los dos brazos extendidos).

Es muy orientador ver los signos de actividad de los esteroides sexuales, como el desarrollo mamario, el vello pubiano y el axilar. El examen ginecológico debe ser cuidadoso, delicado y completo para verificar la normalidad del desarrollo de los caracteres sexuales: genitales externos, vestíbulo vaginal, himen, canal vaginal, presencia del útero e hirsutismo (vello terminal en áreas andrógeno-dependientes). En el examen neurológico se debe hacer hincapié en el I nervio craneal (olfatorio), investigar la percepción de olores para descubrir anosmia o hiposmia y el II nervio craneal para descartar alteraciones de los campos visuales, confirmada por campimetría. Las causas más frecuentes de *amenorrea primaria* son las anormalidades del desarrollo gonadal por alteraciones cromosómicas, junto con las anormalidades extragonadales (patologías de las glándulas suprarrenales) y enfermedades sistémicas.

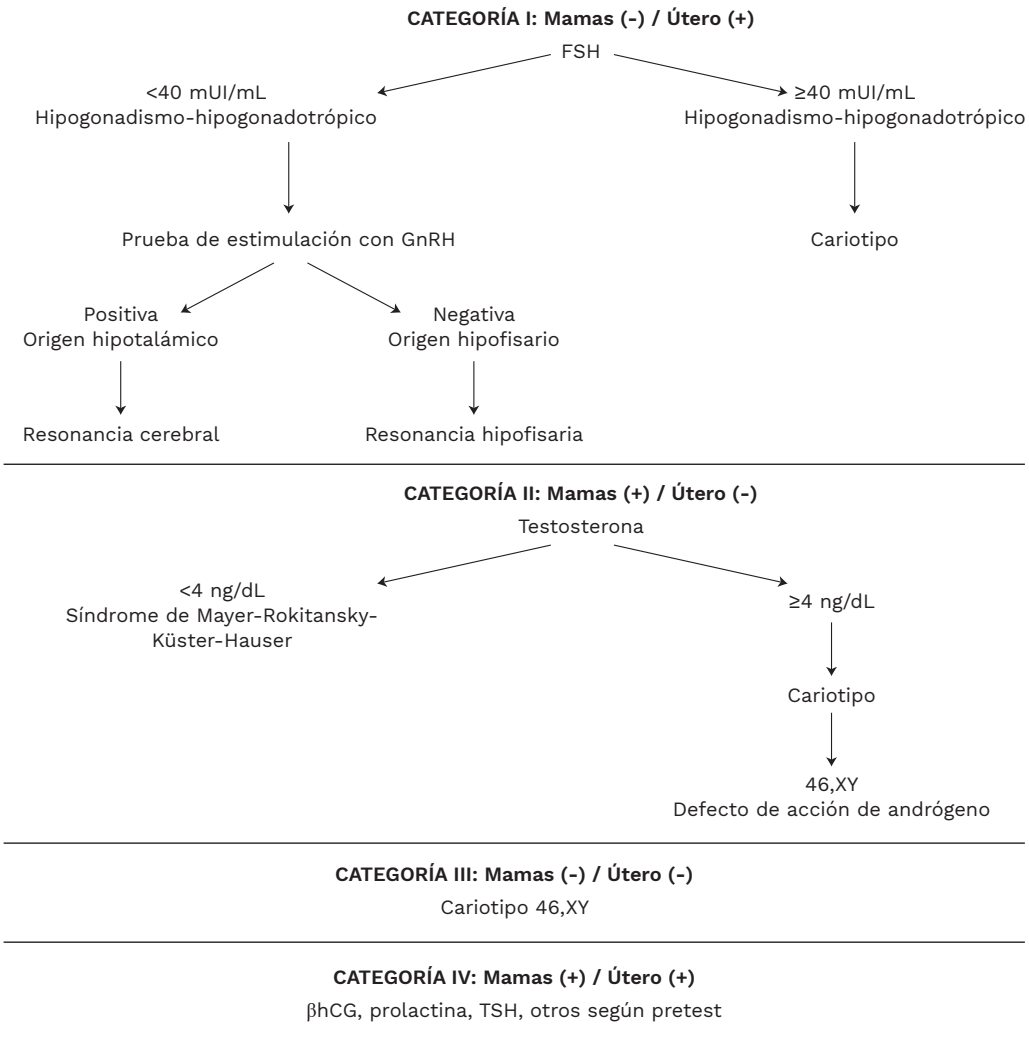
La amenorrea primaria constituye un motivo de preocupación para la paciente y su familia, y su estudio no solo se deberá centrar en causas intrínsecas al eje hipotálamo-hipófisis-ovario; sino también en factores periféricos que alteran la interrelación de todos los órganos blanco; por tanto, se trata, como señaló Fritz y Speroff, un “Desafío endocrinológico para el ginecólogo”.

## DIAGNÓSTICO

Diversos esquemas y algoritmos han sido publicados que permiten orientar los diagnósticos. Lo recomendable es facilitar la práctica clínica, bajo un esquema de trabajo sencillo y útil, que permita en el menor tiempo posible localizar la patología, con mínima invasividad y con el menor costo y molestias para la paciente; cumpliendo con el objetivo final de diagnosticar y tratar lo antes posible. Un método de evaluación recomendado es la aplicación del algoritmo diagnóstico de Mashchak y Col. para todos los casos de amenorrea primaria sin ambigüedad de genitales (FIG. 43). Según este algoritmo, se plantea inicialmente solo la evaluación del desarrollo mamario y objetivar la presencia de útero, para iniciar un esquema diagnóstico enmarcado en cuatro categorías:

- **Categoría I:** mamas ausentes y útero presente
- **Categoría II:** mamas presentes y útero ausente
- **Categoría III:** mamas y útero ausentes
- **Categoría IV:** mamas y útero presentes

**FIG. 43.** Evaluación diagnóstica en pacientes con amenorrea primaria. Algoritmo diagnóstico de Mashchak y Col.



**Categoría I (mamas ausentes y útero presente)**

El análisis de esta categoría radica en comprender que la ausencia de telarquía, constituye la manifestación de un estado de hipoestrogenismo. Al entender que dicho esteroide tiene un origen casi exclusivo en el ovario, restaría definir si la falla es a nivel de esta gónada o si es por déficit de estimulación ovárica por parte del eje hipotálamo-hipofisario. Esta distinción puede realizarse de forma sencilla, mediante la determinación de la hormona foliculoestimulante (FSH): localizando valores aumentados (mayores de 40 mUI/mL) en el primer caso (falla gonadal: hipogonadismo-hipergonadotrópico) o, valores normales o bajos en la última circunstancia (falla del eje hipotálamo-hipofisis: hipogonadismo hipogonadotrópico). Bajo este orden de ideas, el paraclínico **diagnóstico inicial de esta categoría es la FSH.**

## Categoría II (mamas presentes y útero ausente)

Para entender esta categoría, se debe analizar el porqué ocurre una agenesia uterina en estas pacientes. Los embriones tanto masculinos como femeninos tienen inicialmente dos pares de conductos genitales: mesonéfricos (de *Wolff*) y los paramesonéfricos (de *Müller*). Ambos se localizan en cercanía de la *cresta urogenital*, de la cual derivarán las gónadas y el sistema urinario. El desarrollo dicotómico de estas gónadas y conductos indiferenciados, dependerá entonces del gen SRY (*del inglés sex-determining region Y*), presente en embriones con cariotipo masculino (46, XY); que induce a la gónada a secretar un factor quimiotáctico que lleva a los túbulos del conducto mesonéfrico a penetrar en la cresta gonadal y a estimular el ulterior desarrollo testicular. El SRY también regula en más al *factor de esteroidogénesis 1* (SF1), para inducir la diferenciación de las células de Sertoli y de Leydig. Las primeras, producen hormona antimülleriana (HAM), encargada de la regresión de los conductos müllerianos; mientras que las células de Leydig produce testosterona, que en sus tejidos efectores, ejerce acciones transcripcionales que permiten la virilización de los conductos mesonéfricos y la diferenciación de los genitales externos masculinos. En ausencia del gen SRY, cariotipo femenino (46, XX), no ocurre la penetración de los conductos mesonéfricos en la cresta gonadal, por lo que no se diferenciará a testículo. Al no ocurrir este fenómeno, no hay producción de testosterona que permita la virilización ni la diferenciación de genitales externos masculinos; ni se produce hormona antimülleriana, que provoque una reversión de estos conductos. Habrá entonces una promoción a la diferenciación gonadal a ovario, y al desarrollo de genitales internos y externos femeninos. Esta vía dicotómica del proceso es favorecida por el gen DAX1, que regula a la baja esteroidogénesis 1; y a la vía Wnt4, que contribuye a la diferenciación del ovario y a la producción de estrógeno. Por tanto, el laboratorio se caracteriza por bajos niveles de testosterona.

## Categoría III (mamas y útero ausentes)

Es el grupo menos frecuente. En este, las pacientes cursan con sexo genético masculino, por lo que el examen de laboratorio diagnóstico inicial es el **cariotipo**, con fórmula 46, XY. El laboratorio demuestra: elevación de la gonadotropinas y, la testosterona en niveles bajos (rango femenino).

## Categoría IV (mamas y útero presentes)

En pacientes con vida sexual activa, es imperativo el descarte inicial de embarazo. De resultar negativa, Mashchak y col. demostraron que la mayoría de las pacientes incluidas en esta categoría presentaban alteraciones de prolactina (cónsonas con prolactinomas) e hipotiroidismo. Por tanto, las determinaciones de prolactina y TSH, pudieran ser los siguientes paraclínicos por solicitar:

**Prueba de gestágenos.** Valora si el nivel de estradiol endógeno es suficiente para proliferar el endometrio y producir una hemorragia por privación y si el tracto genital está intacto. Se administra un ciclo de progestágeno (progesterona natural micronizada 200-400 mg/día VO o acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día VO, por 7 a 10 días). Una prueba positiva es que la paciente debería observar sangrado, hasta siete días posterior a la interrupción del progestágeno. En este caso, se confirma un tracto de salida funcional, un endometrio reactivo y se plantea el diagnóstico de **anovulación**. Si la prueba de gestágenos es negativa, la causa puede

ser un canal genital alterado o una insuficiente proliferación endometrial debido a una alteración central o gonadal grave. En este caso se procede a realizar la **prueba de estrógeno-gestágenos**; en esta, se administran preparados secuenciales que contengan estrógenos y progesterona o estrógeno en cantidad y duración suficientes para estimular la proliferación del endometrio (3 semanas), seguidos de progesterona que permita la hemorragia por privación (7-10 días). Los esquemas más utilizados son: 0,625 mg VO día de estrógenos conjugados o 2 mg/día de valerato de estradiol más 10 mg/día de medroxiprogesterona o 200 mg/día de progesterona natural micronizada. Si la prueba resulta positiva (se evidencia sangrado por privación), se confirma un tracto genital intacto, y explicaría la existencia de un estado hipoestrogénico como consecuencia de anomalía gonadal o hipotálamo-hipofisario. Si la prueba resulta negativa, se puede establecer el diagnóstico de un defecto del tracto de salida; y se sugiere complementar el estudio con histeroscopia.

A continuación presentamos un breve resumen de las diferentes patologías causantes de amenorrea primaria: anomalías del desarrollo gonadal por alteraciones cromosómicas y anomalías extragonadales.

### **Anormalidades del desarrollo gonadal por alteraciones cromosómicas**

Representan aproximadamente el 60% de las amenorreas primarias y se deben a fallas en la diferenciación de las gónadas o una alteración de ellas con funcionamiento inadecuado durante la vida fetal temprana o en la etapa neonatal. En algunos casos puede presentarse alteración en el desarrollo de los genitales externos o bien estos no corresponden al sexo genético de la paciente. Se estima que un 60% de las pacientes con amenorrea primaria tiene como causa una disgenesia gonadal o un defecto gonadal primitivo con fenotipo femenino, pero con un patrón cromosómico 45,XO (monosomía X o ausencia de un cromosoma sexual X), estados de mosaicismo XO/XY o XOOX, cariotipo XX con translocación de material del cromosoma Y a uno de los brazos del cromosoma X, cariotipo XY con ausencia del gen SRY y cariotipo XY correspondiente al síndrome de insensibilidad a los andrógenos (defecto del receptor androgénico) o defecto de la enzima *5 alfa-reductasa* que convierte la testosterona en dihidrotestosterona, lo cual impide la masculinización del tubérculo genital. El uso oportuno de estrógenos en estas pacientes promueve el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y previene la enfermedad coronaria y la aparición de osteoporosis temprana. Los sangrados periódicos se inducen con mezclas de estrógenos y progestágenos en forma cíclica. Adicionalmente, en la disgenesia gonadal puede también emplearse la hormona de crecimiento para promover el crecimiento lineal en jóvenes de talla baja.

**Disgenesia gonadal por monosomía X (45,XO) o síndrome de Turner.** Se caracteriza por talla baja, cuello palmeado (*pterygium coli*), *cubitus valgus*, tórax en escudo e infantilismo sexual. Es el clásico ejemplo de hipogonadismo hipergonadotrópico. Existen variaciones desde el punto de vista genotípico y fenotípico, como el mosaicismo XO/XY o XO/XX.

**Disgenesia gonadal con patrón cromosómico XX.** Es consecuencia de anomalías estructurales del cromosoma X: deleciones, translocaciones e inversiones. Usualmente las pacientes son cromatina sexual positiva con fenotipo femenino y presentan una amenorrea primaria u oligoamenorrea.

**Cariotipo 46,XY con ausencia del gen SRY.** Son pacientes con fenotipo femenino y amenorrea primaria. Las bandeletas gonadales en estas pacientes son susceptibles de malignizarse, por lo que deben extirparse. La corrección quirúrgica de los genitales externos, cuando estos no estén claramente diferenciados (ambiguos), debe hacerse en edades tempranas de la vida.

**Síndrome de insensibilidad a los andrógenos.** Usualmente llamado síndrome de feminización testicular (varones genéticos feminizados). Son pacientes genéticamente masculinos (46,XY), con feminización somática y genital, cuya conducta psicosexual es femenina y la impregnación estrogénica es buena porque los andrógenos se aromatizan periféricamente y producen estrógenos, lo cual explica el buen desarrollo de las mamas en estas pacientes. Hay una tendencia familiar por un patrón de herencia ligado al sexo, con un cariotipo 46,XY. Las pacientes presentan testículos, usualmente localizados en el abdomen, en el conducto inguinal o cerca de los labios mayores. Los testículos producen cantidades normales de testosterona, pero hay una insensibilidad congénita de los efectores periféricos por defecto en el receptor androgénico a la acción de la hormona masculina. El cuadro clínico se caracteriza por ser una mujer normalmente conformada, con amenorrea primaria, escaso vello axilar y pubiano, con normal desarrollo de sus glándulas mamarias, vagina corta que termina en fondo ciego (permite las relaciones sexuales); además infertilidad y esterilidad. No existe útero porque los testículos producen hormona antimülleriana, pero en algunas pacientes se puede encontrar esbozo de útero, trompas, epidídimo y conductos deferentes. Se recomienda extirpar los testículos ectópicos después de la pubertad por su alta probabilidad de malignizarse (22%). La administración de estrógenos mantiene posteriormente la feminidad y evita los efectos de su carencia.

**Síndrome del “ovario resistente”.** Se caracteriza porque los receptores hormonales ováricos no responden al estímulo gonadotrópico normal. Son pacientes con fenotipos femeninos, ovarios pequeños e hipoplásicos y disminución del número de folículos primordiales. Los niveles de las gonadotropinas pueden estar elevados o normales. Es conveniente determinar anticuerpos contra las glándulas endocrinas (tiroides, suprarrenales y ovarios) por la posibilidad de existir un síndrome autoinmune poliglandular. En estas pacientes se pueden administrar ciclos de estrógenos conjugados (0,625 a 1,25 mg VO diarios) por un lapso de 21 días, asociados a medroxiprogesterona, desde el día 14º por 10 días, para provocar sangrados uterinos periódicos. Es posible lograr embarazos a través de óvulos fecundados y mediante técnicas de reproducción asistida con donante de óvulos.

### **Anormalidades extragonadales**

Estas afecciones no comprometen las gónadas; representan casi el 40% de las amenorreas primarias. Comprenden la aplasia o displasia de los conductos müllerianos, la hiperplasia adrenal congénita, los tumores virilizantes de las suprarrenales y ovarios, el síndrome de Kallmann y los tumores hipofisarios (craneofaringioma y prolactinomas), entre otras causas.

**Aplasia o displasia de los conductos müllerianos.** En esta entidad se incluye el síndrome de Rokitansky, en el cual ocurre ausencia congénita del útero y vagina con función ovárica normal. La pubarquia y telarquia aparecen normalmente alrededor de los 12 años. Las deformaciones tipo Klippel-Feil comprenden aplasia, hipoplasia o atrofia útero-vaginal, un septum



vaginal transverso, y atresia del cervix, vagina e himen. Las pacientes pueden presentar acumulación del sangrado menstrual en el útero y las trompas de Falopio. En líneas generales, en estos tipos de pacientes existe una función ovárica conservada con niveles de gonadotropinas hipofisarias normales. En este grupo se incluye una causa rara adquirida, la atrofia endometrial por tuberculosis en la infancia.

**Hiperplasia adrenal congénita clásica.** Se trata de pacientes con genitales externos ambiguos debido a una deficiencia enzimática de los esteroides corticosuprarrenales. Al estar bloqueada la producción de cortisol, la hipófisis estimula la secreción de ACTH de manera sostenida, lo cual ocasiona hiperplasia de las suprarrenales; esto condiciona la producción de cortisol cuando el déficit enzimático es parcial o la sobreproducción de compuestos precursores hormonales previos al sitio del bloqueo. Han sido descritos cinco tipos de estos errores enzimáticos, de los cuales los más conocidos son la deficiencia congénita de la *21- $\alpha$ -hidroxilasa* (la más común), deficiencia de la *11- $\beta$ -hidroxilasa* y de la *17- $\alpha$ -hidroxilasa*.

En las pacientes con déficit de la *21- $\alpha$ -hidroxilasa* ocurren alteraciones de la diferenciación sexual: hipertrofia del clítoris, estados intersexuales o masculinización completa de los genitales externos por la producción de andrógenos y pérdida de sodio debido a la ausencia de síntesis de mineralocorticoides y cortisol (variedad perdedora de sal). En los casos del déficit de la *11- $\beta$ -hidroxilasa*, además de la carencia de cortisol y el aumento de andrógenos también se acumula desoxicorticosterona, y como consecuencia, a la ambigüedad sexual se añade hipertensión arterial y alcalosis hipokalémica. Cuando existe un déficit de la *17- $\alpha$ -hidroxilasa* hay carencia de la secreción de cortisol, descenso en la producción de andrógenos y estrógenos y un aumento de la producción de desoxicorticosterona (DOC), razón por la que se presenta hipogonadismo (infantilismo sexual y amenorrea), hipertensión arterial, hipopotasemia y niveles de gonadotropinas hipofisarias elevados. El diagnóstico de estos procesos congénitos suprarrenales se debe hacer en la infancia con la demostración de niveles plasmáticos elevados de testosterona, dehidroepiandrosterona y 17-hidroxiprogesterona, así como 17-cetosteroides y pregnantriol urinario.

**Tumores virilizantes de las glándulas suprarrenales y ovarios.** Estos se desarrollan antes de la menarquia y pueden ocasionar amenorrea primaria con hipertrofia del clítoris y eventual ambigüedad genital. El tratamiento es la cirugía para remover el tumor virilizante y las alteraciones genitales.

**Síndrome de Kallmann.** Se debe a una deficiencia selectiva de gonadotropinas hipofisarias que ocasiona hipogonadismo acompañado de anosmia o hiposmia, ceguera para los colores, sordera, anomalías renales, labio leporino y paladar hendido. Es de naturaleza congénita y carácter familiar. El hipogonadismo es consecuencia de la disminución o falta absoluta en la producción de GnRH. El desarrollo de los derivados müllerianos y el patrón cromosómico son normales, así como los niveles plasmáticos de las hormonas hipofisarias, salvo las gonadotropinas LH y FSH, que están disminuidas. El tratamiento para mejorar el hipoestrogenismo y los caracteres sexuales secundarios se hace con una mezcla de estrógenos y progestágenos. Para la deficiencia de gonadotropinas, en caso de que la paciente desee el embarazo, se administra GnRH en bolos, 5 mg IV cada 60 a 90 minutos por varios días o el tratamiento más usado, que

es la administración de gonadotropinas humanas (LH y FSH) obtenidas mediante tecnología recombinante del ADN. Esta modalidad terapéutica para inducir la ovulación es similar a la usada para el hipogonadismo hipogonadotrópico de origen hipofisario, con la advertencia de posibles embarazos múltiples (20%).

**Craneofaringioma.** Es frecuente en preadolescentes y el más común de los tumores intra y supraselares. Puede expresarse por un panhipopituitarismo con talla baja, ausencia de caracteres sexuales secundarios y amenorrea, que comúnmente van antecedidos de la aparición de manifestaciones neurológicas: hipertensión intracraneal y hemianopsia heterónima.

**Otras causas de anormalidades extragonadales.** Se incluyen las amenorreas ocasionadas por retardo del desarrollo de origen diencefálico con pubertad tardía, enfermedades consuntivas, psicósomáticas, hipotiroidismo primario, deficiencias nutricionales graves, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Cushing y la rara lesión del endometrio por esquistosomiasis. El tratamiento de estas amenorreas va dirigido a la causa etiológica.

## AMENORREAS SECUNDARIAS

Por lo general es el punto final de una sucesión de hechos fisiopatológicos que se instalan paulatina y progresivamente con sangrado uterino infrecuente (frecuencia de ciclos de más de 38 días) u oligoamenorrea (como se denominaba anteriormente); la amenorrea secundaria debe ser investigada pasados 3 meses de su aparición. Estas incluyen las amenorreas secundarias con función ovárica normal o con función ovárica disminuida (con niveles altos, normales o bajos de gonadotropinas) y las amenorreas asociadas a enfermedades endocrinas extragonadales, como ocurre en la diabetes mellitus (hasta en un 50%), la enfermedad de Addison, el síndrome de Cushing, el síndrome adrenogenital congénito de aparición postpuberal, el hipertiroidismo y el hipotiroidismo.

### Amenorreas secundarias con función ovárica normal

**Sinequias intrauterinas (síndrome de Asherman).** Esta amenorrea se debe a la presencia de adherencias intrauterinas que obliteran parcial o totalmente la cavidad del útero. Se origina por curetajes posparto después de abortos inducidos y complicados con endometritis. En estas pacientes, la función ovárica y los valores de los esteroides gonadales son normales. El diagnóstico se comprueba con la histerosalpingografía y/o la histeroscopia. El tratamiento consiste en la liberación de las adherencias por dilatación y curetaje, seguida de ciclos con estrógenos/progestágenos y la instalación de un dispositivo intrauterino para evitar nuevas sinequias. El índice de embarazos después del tratamiento es alrededor de un 35%.

**Destrucción endometrial.** Se debe a una lesión infecciosa del endometrio, generalmente por tuberculosis, y raras veces por esquistosomiasis. El tratamiento debe ser específico contra el agente causal.

### Amenorreas secundarias con función ovárica disminuida

1. **Con niveles altos de gonadotropinas** (involución prematura del ovario). Es una enfermedad infrecuente que ocurre en mujeres relativamente jóvenes. Se desconoce su etiología

aunque se presume que se debe a un mecanismo autoinmune. La castración por cirugía o radiaciones controla esta variedad de amenorrea. El tratamiento es similar al síndrome del “ovario resistente”.

2. **Con niveles bajos o normales de gonadotropinas.** Estas constituyen casi el 80% de las amenorreas secundarias. En este grupo se incluyen la mayoría de las pacientes con alteraciones funcionales y orgánicas del hipotálamo e hipófisis:

- **Alteraciones funcionales del hipotálamo.** Se engloban aquí trastornos psicógenos reactivos, depresión, amenorrea psicósomática (cambios de ambiente, por ej., jovencitas en internados para cursar estudios), anorexia nerviosa con notable pérdida de peso o, por el contrario, amenorrea por aumento desmedido de peso corporal. La pseudociesis (falso embarazo) es una entidad particular de amenorrea psicógena con síntomas de embarazo, niveles altos de LH y prolactina, pero con FSH normal. En líneas generales, la curación espontánea de este grupo de pacientes es posible; sin embargo requieren la evaluación por parte del psicólogo o del psiquiatra, así como combatir el sobrepeso e indicar ciclos combinados de estrógenos y progestágenos o inductores de la ovulación cuando exista interés en embarazo.
- **Lesiones orgánicas y tumores del hipotálamo e hipófisis.** Los tumores pueden ser hipofisarios o parahipofisarios. Causas menos frecuentes son necrosis adenohipofisaria posparto (síndrome de Sheehan), gomas sifilíticas, tuberculomas, micosis, aneurismas e infartos de la hipófisis. La interferencia del normal funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-gónada altera el ciclo de secreción de gonadotropinas con su consiguiente amenorrea; además, en las hipotalámicas existe inhibición del factor que impide la secreción de prolactina con la consiguiente aparición de galactorrea. La determinación de niveles altos de prolactina puede revelar precozmente tumores hipofisarios secretantes (prolactinomas), que deben ser tratados con agonistas dopaminérgicos y a veces con cirugía; al normalizar los niveles de prolactina se regularizan los ciclos ovulatorios. El tratamiento del síndrome de Sheehan debe ser plurihormonal sustitutivo: prednisona para la insuficiencia corticosuprarrenal, levotiroxina para el hipotiroidismo y una combinación de estrógenos y progesterona para la insuficiencia ovárica. Las lesiones neoplásicas y traumáticas del hipotálamo y los centros corticales pueden, ocasionalmente producir amenorrea y galactorrea, pero, por lo general, los síntomas neurológicos preceden al cese de la menstruación. En estos casos, el tratamiento es neuroquirúrgico porque estas patologías ponen en riesgo la vida de la paciente.

## **Amenorreas secundarias por otras causas**

**Amenorrea pospíldora.** Ocurre en 1% de las mujeres que reciben anticonceptivos hormonales por largo tiempo y se debe a la supresión prolongada del eje hipotálamo-hipofisario por los estrógenos.

**Amenorreas por medicamentos.** Estos fármacos afectan el hipotálamo y causan amenorrea a veces asociada a galactorrea; los más frecuentes son: fenotiazina, reserpina, metoclopramida, metildopa, cimetidina, sulpiride, antidepresivos tricíclicos, bloqueadores ganglionares y me-

droxiprogesterona de depósito, usada como anticonceptivo. El tratamiento consiste en suspender los medicamentos causales y observar la recuperación espontánea de la menstruación.

**Amenorreas por enfermedades crónicas.** Frecuentemente, las enfermedades crónicas producen amenorrea, por ej., la TBC pulmonar causa amenorrea en un 50%. En la cirrosis hepática, la amenorrea se debe a trastornos de la conjugación de estrógenos y progesterona por el hígado. También se observan amenorreas en la enfermedad renal crónica (glomerulonefritis crónica), tumores malignos avanzados, cardiopatías crónicas, leucemias, anemia, desnutrición, alcoholismo y drogadicción.

**Amenorreas por tumores ováricos productores de estrógenos.** Los tumores de células de la teca y de la granulosa en la mujer en etapa reproductiva pueden causar irregularidades menstruales y períodos de amenorrea.

**Tumores ováricos masculinizantes.** Los tumores productores de andrógenos, como el arrenoblastoma, de las células del hilio ovárico y los gonadoblastomas, aunque extremadamente raros, ocasionan amenorrea, desfeminización, hirsutismo y virilización.

**Síndrome de ovario poliquístico (SOPQ).** Las pacientes con este trastorno pueden presentar tempranamente una amenorrea primaria, aunque es más frecuente la oligoamenorrea, que finalmente termina en una amenorrea secundaria acompañada de obesidad, hirsutismo e infertilidad. Estas pacientes producen estrógenos continuamente, por lo general tienen ciclos oligo o anovulatorios y sus trastornos menstruales son referidos desde la adolescencia. El exceso de testosterona y androstenediona producidos por los ovarios, así como los relativamente altos niveles plasmáticos de la hormona LH, y valores normales o bajos de la FSH, son hallazgos indicativos del SOPQ. En estas pacientes, además, hay hiperinsulinismo, resistencia a la insulina, dislipidemia y aumento del riesgo cardiovascular (configurando un síndrome metabólico). El ultrasonido de los ovarios es muy importante para el diagnóstico, que muestran la imagen propia del ovario poliquístico.

**Hiperprolactinemia.** Alrededor de un 27% de las mujeres sanas tiene microadenomas hipofisarios asintomáticos y un 20% a 30% de las pacientes con amenorrea secundaria tiene niveles altos de prolactina. Los síntomas precoces y principales son la amenorrea y la galactorrea; sin embargo, pueden cursar con hirsutismo, acné, pérdida de la masa ósea y deficiencia estrogénica. La prolactina elevada no solo se observa en los prolactinomas, sino en otras entidades como el hipotiroidismo y con el uso prolongado de medicamentos estimulantes de su secreción (ver medicamentos que producen amenorreas). Niveles de prolactina por encima de 50 ng/mL deben investigarse, y si están sobre 100 ng/mL es muy probable que se trate de un prolactinoma. La RM de la hipófisis con contraste confirma el diagnóstico.

## DIAGNÓSTICO

En una amenorrea secundaria, el diagnóstico diferencial entre falla ovárica primaria y alteración hipotalámica o hipofisaria es de notable importancia pronóstica, puesto que en el primer caso, la situación es irreversible, mientras que en el segundo pueden observarse recuperaciones espontáneas o tratamientos con éxito. Es necesario investigar si los ovarios producen cantidades normales de estrógenos y progesterona o exageradas de andrógenos.

En la práctica, una vez descartado el embarazo se hace una prueba con un progestágeno, ya descrita anteriormente en amenorrea primaria. Si aun así no se produce la menstruación debe efectuarse una nueva prueba farmacológica de estrógenos. Si no ocurre sangrado genital debe practicarse una histerosalpingografía o una histeroscopia para descartar alteración endometrial (sinequias intrauterina). Si ocurre sangrado debe determinarse el nivel plasmático de la FSH; niveles altos de esta se pueden observar en la menopausia temprana o en la insuficiencia ovárica prematura. Si los niveles de FSH son normales se solicitan las concentraciones de testosterona, androstenediona y la dehidroepiandrosterona-sulfato, prolactina y TSH para descartar causas extragonadales.

## TRATAMIENTO DE LAS AMENORREAS

La manera más práctica de tratar las amenorreas es clasificarlas según los niveles de gonadotropinas hipofisarias (niveles de la lesión en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario-útero); de esta manera se pueden dividir en normogonadotrópicas, hipergonadotrópicas o hipogonadotrópicas.

**Amenorreas normogonadotrópicas.** Estas pacientes cursan con amenorrea, hirsutismo, acné y usualmente con infertilidad. Se observa en las amenorreas hipotalámicas: mujeres atletas, anorexia nerviosa, estrés y enfermedades crónicas. Los niveles de las gonadotropinas hipofisarias (FSH y LH) se hallan dentro de límites normales, disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y los andrógenos libres altos. El tratamiento consiste en el control de las enfermedades de base, y cuando se desee el embarazo, inducir la ovulación.

**Amenorreas hipergonadotrópicas.** En estas pacientes, las gonadotropinas hipofisarias están elevadas como consecuencia de una lesión ovárica. El tratamiento es solo sustitutivo para mantener los caracteres sexuales secundarios y evitar los efectos de su carencia (osteoporosis y riesgo temprano de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica). Se deben hacer controles periódicos para verificar el efecto de los estrógenos sobre mamas y útero. Las pacientes que tengan alguna alteración específica deben ser tratadas con algunas de las siguientes modalidades terapéuticas:

1. **Pacientes que presenten gónadas con cromosomas Y.** Se les debe practicar extirpación quirúrgica de gónadas por la tendencia a la transformación maligna. Si hay interés en el embarazo se debe seleccionar y estudiar cada paciente para aplicarle técnicas de fertilización asistida.
2. **Pacientes con falla ovárica precoz y patrón cromosómico 46 XX.** Pueden cursar con problemas autoinmunes poliglandulares, por lo que se deben solicitar anticuerpos contra algunas glándulas endocrinas (tiroides, suprarrenal y ovarios).
3. **Pacientes que han recibido quimioterapia.** Cuando la paciente ha recibido citostáticos y es joven, la menstruación reaparece espontáneamente al suspenderlos porque las células foliculares se regeneran, pero no en pacientes mayores de 30 años, lamentablemente, su falla ovárica puede ser permanente.

**Amenorreas hipogonadotrópicas.** Son debidas a múltiples causas que afectan la región hipotálamo-hipofisaria, como craneofaringiomas, tumores hipotalámicos e hipofisarios (funcionantes o no funcionantes), necrosis hipofisaria posparto (síndrome de Sheehan), disfunción hipotalámica, hiperprolactinemia y síndrome de Kallmann. Estas pacientes cursan con bajos niveles séricos de gonadotropinas y estradiol, además de tener una prueba negativa de inducción de sangrado con la progesterona. El tratamiento consiste en la extirpación de los tumores del área

diencéfalo-hipofisaria. Para mejorar el hipoestrogenismo y los caracteres sexuales secundarios, usar terapia combinada de estrógenos y progestágenos. En casos de disfunción hipotalámica y de que la paciente desee el embarazo, se administran gonadotropinas recombinantes LH y FSH combinadas con GCh. El tratamiento es similar para las alteraciones de la hipófisis, después de descartar lesiones tumorales como los adenomas funcionantes.

**Hiperprolactinemia.** Las medidas terapéuticas, en orden secuencial, son las siguientes: suspender todo tipo de medicamento que pueda provocar hiperprolactinemia, corregir el hipotiroidismo, usar medicamentos específicos (bromocriptina o análogos como la cabergolina); en casos seleccionados cirugía transesfenoidal.

**Tratamiento del síndrome ovario poliquístico.** Se basa en corregir la obesidad, la amenorrea, los ciclos anovulatorios, la infertilidad, la hiperplasia endometrial, la resistencia a la insulina y el hirsutismo. Deben emplearse dietas hipocalóricas, anticonceptivos orales, agentes antiandrogénicos, tratamientos para inducir la ovulación (si la paciente está interesada), sensibilizantes de la insulina y tratamientos cosméticos para el hirsutismo.

## HIRSUTISMO

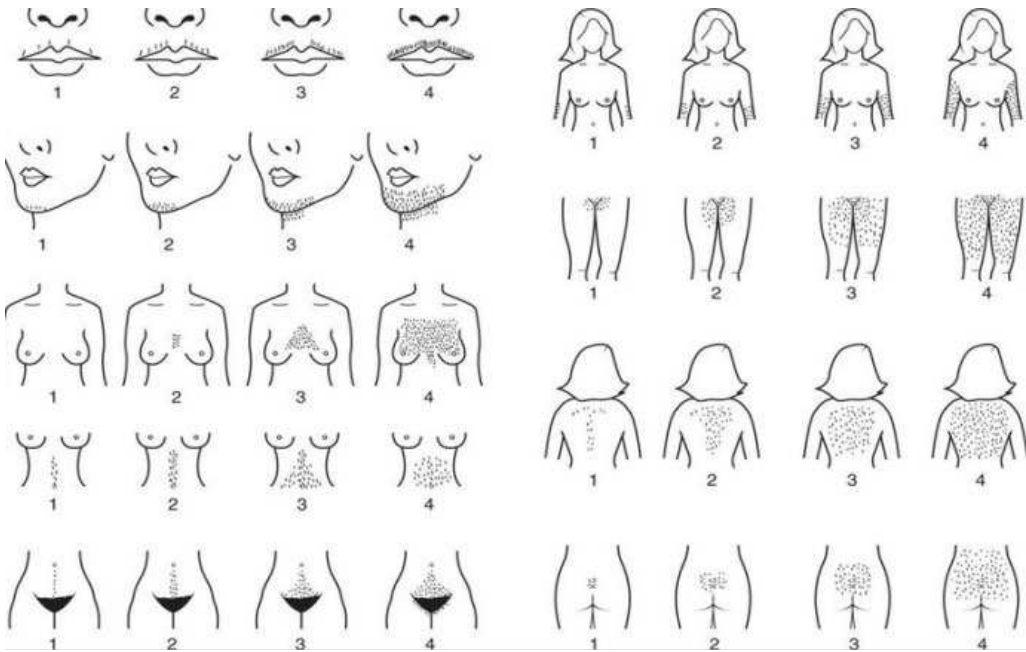
El hirsutismo se define como el crecimiento excesivo de pelo terminal (vello largo, grueso, pigmentado) en la mujer que sigue un patrón masculino de distribución, en zonas andrógeno-dependientes, como cara, tórax, dorso, abdomen y cara interna de los muslos. Se debe distinguir de la **hipertricosis**, que es un crecimiento excesivo de vello fino corporal, que aparece en regiones no sexuales, usualmente de carácter familiar y no dependiente de andrógenos. Un discreto hirsutismo puede observarse en jovencitas de etnias mediterráneas y ocasionalmente puede ser producido por la ingestión de medicamentos como el valproato, difenilhidantoína, andrógenos, anabolizantes, esteroides, minoxidil, corticoesteroides, danazol y ciclosporina.

El hirsutismo puede ser debido a un aumento de la producción de andrógenos, a una especial sensibilidad de los folículos pilosebáceos a los derivados androgénicos o a un aumento de la actividad de la *5-alfa-reductasa* en la piel. En ciertos casos, un hirsutismo exagerado se acompaña de virilización, como en los tumores ováricos y suprarrenales. Otras causas de hirsutismo son el síndrome de Cushing e hiperplasia adrenal congénita no clásica de aparición tardía. Además, se pueden observar en trastornos tiroideos y la anorexia nerviosa.

El “estándar de oro” para la evaluación del hirsutismo es la escala modificada de Ferriman-Gallwey (FGm). Sin embargo, su valor está limitado por su naturaleza subjetiva y la variabilidad entre observadores que no puede ser eliminada por completo. Por medio de esta escala se asignan puntuaciones que van del 0 al 4 en 9 áreas del cuerpo: labio superior, mentón, tórax, espalda superior e inferior, abdomen superior e inferior, brazos y muslo. Una puntuación de 0 se da en ausencia de crecimiento de pelo terminal y un valor de 4 puntos para el crecimiento extensivo. El punto de corte diagnóstico según FGM varía en función de la etnia. Si este punto de corte no está disponible, se ha sugerido que un valor de FGM  $\geq 8$  puede aplicarse a mujeres blancas y negras, mientras que para las mujeres del lejano oriente y del sudeste asiático es  $\geq 3$ . El hirsutismo se clasifica como leve hasta una puntuación de 15, moderado de 16 a 25, y grave por encima de 25 (**FIG. 44**).



FIG. 44. Escala modificada de Ferriman-Gallwey.



La testosterona es el principal andrógeno activo circulante, y su concentración total (TT) es la recomendación de primera línea para evaluar el exceso de andrógenos en la mujer. Idealmente la evaluación de la concentración de testosterona libre (TL) es más sensible que la medición de la total para establecer la existencia de exceso de andrógenos. Sin embargo, las mediciones de TL requieren técnicas de diálisis en equilibrio, muchos laboratorios comerciales utilizan radioinmunoensayo (RIA), que es notoriamente inexacto. En consecuencia, si la calidad del ensayo de TL no es la adecuada, puede ser preferible calcular la TL a través de la fórmula de Vermeulen a partir de los valores de TT, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), utilizando una concentración de albúmina estándar de 4,3 g/L. La TL calculada tiene una buena concordancia y correlación con la TL medida por diálisis en equilibrio. Un parámetro indirecto de la TL, es el índice de andrógenos libres (IAL), calculado por la relación entre la TT y SHBG, posiblemente es la medida más sensible y sencilla para la evaluación de la hiperandrogenemia. El IAL se calcula por la siguiente fórmula:  $100 \times TT / SHBG$  (el resultado se expresa en nmol/L); para convertir TT de ng/mL a nmol/L se debe multiplicar el valor de TT x 0,003467. En casos de sospecha de patología adrenal se solicita DHEAS y 17 hidroxiprogesterona.

El tratamiento del hirsutismo debe incluir diferentes estrategias, incluyendo los cambios de estilo de vida, en mujeres con sobrepeso u obesidad. De hecho, estas intervenciones pueden ser útiles en la reducción de los niveles de andrógenos y en consecuencia mejorar la gravedad del hirsutismo.

El tratamiento farmacológico se prefiere en aquellas mujeres que no desean embarazo. Los agentes farmacológicos incluyen el uso de anticonceptivos orales combinados y los antiandró-



genos. Durante muchas décadas, la combinación de etinilestradiol y acetato de ciproterona; este último ha sido el agente más común para el tratamiento del hirsutismo y su eficacia se ha demostrado en una larga serie de estudios clínicos. La espironolactona es el antiandrógeno más comúnmente utilizado en EE.UU., es relativamente efectivo. La flutamida tiene eficacia clínica significativa en el tratamiento del hirsutismo a largo plazo, aunque algunos han planteado inquietudes debido a su potencial hepatotoxicidad. El finasteride es un fármaco muy seguro, aunque algunos estudios han encontrado que puede ser menos eficaz en comparación con otros antiandrógenos. Es importante tener en cuenta que los antiandrógenos se utilizan normalmente en combinación con anticonceptivos orales combinados, especialmente en personas con hirsutismo grave y pacientes en edad reproductiva por el potencial teratogénico de los antiandrógenos.

## Bibliografía

- Aalberg K, Stavem K, Norheim F, Russell MB. Effect of oral and transdermal oestrogen therapy on bone mineral density in functional hypothalamic amenorrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2021 Jul 7; 7(3): e001112.
- Aziz R, Carmina E, Dewailly E, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Monrreale HF, et al. The androgen excess and PSOS Society criteria for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the complete task force report 2009. *FertilSteril.* 2009; 91: 456-88.
- Bajares M, Pizzi R. Consenso de síndrome de ovario poliquístico. Tratamiento basado en el fenotipo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2016; 76(Supl 1): S93-S96.
- Chalbaud-Zerpa C. Las gónadas. *Endocrinología básica. Tomo II. Talleres Gráficos Universitarios. Mérida, Venezuela.* 1981.
- Craciunas L, Zdoukopoulos N, Vinayagam S. Hormone therapy for uterine and endometrial development in women with premature ovarian insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Oct 6; 10(10): CD008209.
- Ehrmann DA, Barnes RB y Devroey P. Hyperandrogenism, hirsutism, and polycystic ovary syndrome. En *De Groot LJ, Jameson JL. Endocrinology. 5th Ed. Philadelphia. Pa. USA: Elsevier-Saunders; 2006: 2963-2982.*
- Fernández J, Parpacén L, Pizzi R, Hernández E, Fung L, Centeno I. Amenorrea primaria: experiencia de la Unidad de Endocrinología Ginecológica del Hospital Universitario de Caracas (Revisión de la literatura). *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2016; 76(1): 34-52.
- Fung L. Consenso de Síndrome de Ovario Poliquístico. Diagnóstico clínico y bioquímico del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2016; 76(Supl 1): S25-S34.
- Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhoea in adolescents. *Annals of The New York Academy of Sciences.* 2008; 1135: 163-178.
- Gordon CM. Clinical practice: functional hypothalamic amenorrhoea. *N Engl J Med.* 2010; 33: 365.
- Gordon C. Functional hypothalamic amenorrhoea. *N Eng J Med.* 2012; 363: 365-371.
- Illingworth P. Amenorrea, anovulation, and dysfunctional uterine bleeding. En *De Groot LJ, Jameson JL. Endocrinology. Vol. 3. 5th Ed. Philadelphia Pa. USA: Elsevier-Saunders; 2006: 2923-2939.*
- Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009; 360: 606.
- Protocolo SEGO. Amenorrea primaria y secundaria. Sangrado infrecuente (actualizado febrero 2013). *Prog Obstet Ginecol.* 2013; 56(7): 387-392.
- Somani N, Turvy D. Hirsutism: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol.* 2014 Jul; 15(3): 247-66.
- Taylor H, Pal L, Seli E. *Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9th Ed. Wolters Kluwer: Philadelphia; 2020: 822-1108.*
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhoea. *Fertil Steril.* 2008; 90: S219-25.

## CAPÍTULO 55

# SÍNDROME CLIMATÉRICO Y MENOPAUSIA

LILIANA FUNG, JESÚS ALFONSO OSUNA-CEBALLOS

### INTRODUCCIÓN

La menopausia se refiere a la suspensión definitiva de las menstruaciones como consecuencia del agotamiento de los folículos ováricos primordiales; de tal manera que, la pérdida de la función ovárica se expresa con la disminución de la síntesis de estrógenos. La menopausia ocurre alrededor de los 50 años de edad, y debido al aumento de la esperanza de vida de la mujer, que puede llegar hasta 75 o más años, la condición posmenopáusica puede abarcar más de una tercera parte de su ciclo vital. Debe transcurrir un año de amenorrea espontánea (fisiológica) desde el comienzo de la última menstruación para considerar que la mujer ha entrado en la menopausia.

El inicio en los cambios del patrón menstrual (irregularidades del ciclo menstrual), junto con el aumento selectivo de la hormona foliculoestimulante (FSH), se ha denominado *transición de la menopausia*, la cual termina con la última menstruación. La *perimenopausia*, que literalmente significa alrededor de la menopausia, comienza al mismo tiempo que la transición de la menopausia y termina un año después de la última menstruación. El *síndrome climatérico* es el conjunto de manifestaciones clínicas ocasionadas por la disminución de los niveles de estrógenos, y la *posmenopausia* son los años que siguen a la menopausia.

La pérdida acelerada de folículos primordiales a partir de los 38 años coincide con un incremento selectivo de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la disminución de la  $\beta$ -*inhibina*. Tanto la FSH como la  $\beta$ -*inhibina* son marcadores bioquímicos en los estadios tempranos de la declinación de la función ovárica; pero lo más importante de todo este proceso es que a medida que la mujer avanza en edad, junto al agotamiento de su reserva folicular se produce una disminución progresiva de los niveles séricos de estradiol.

La disminución de la síntesis de estrógenos se establece de manera progresiva en la premenopausia, y como la mayoría de los ciclos no son ovulatorios, también disminuye la producción de progesterona. Es así como en esta etapa de la vida reproductiva de la mujer ocurren trastornos menstruales diversos como sangrados uterinos irregulares (sangrado uterino frecuente y abundante). Por otra parte, la acción sostenida de los estrógenos sobre el endometrio, sin

oposición de la progesterona puede conllevar a hiperplasia endometrial. Conjuntamente, en la posmenopausia ocurre un aumento en la producción de andrógenos, en particular la androstenodiona, la cual se aromatiza en los tejidos periféricos (músculo estriado y tejido adiposo) para generar la estrona, el estrógeno más abundante en la posmenopausia.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La carencia de estrógenos se pone de manifiesto por alteraciones endocrino-metabólicas que afectan casi todos los tejidos del organismo. La intensidad de estos síntomas depende de la riqueza de esos tejidos en receptores estrogénicos, los cuales abundan en el endometrio, la mucosa vaginal, las mamas, el tejido óseo y el SNC. Seguidamente se resumen las manifestaciones más notables de este síndrome: alteraciones mentales y neuroendocrinas, manifestaciones genitourinarias, modificaciones del sistema esquelético, cambios en la composición corporal y modificaciones de la piel.

**Alteraciones mentales y neuroendocrinas.** Incluyen: disminución de la actividad cognitiva y habilidad para la concentración, depresión, ansiedad, irritabilidad, insomnio, pérdida de la memoria y de la libido; parece existir asociación entre la carencia de estrógenos y la enfermedad de Alzheimer. Los síntomas vasomotores (fogaje, sofocos o “vaporones”) son una de las manifestaciones más frecuentes y notables del climaterio, ocurre entre 50% y 85% de las mujeres y se debe a la alteración del centro termorregulador hipotalámico.

**Manifestaciones genitourinarias.** El síndrome genitourinario de la menopausia describe los síntomas y signos que resultan del efecto de la deficiencia de estrógenos en el sistema urogenital femenino; que involucra los labios, la uretra, la vagina y la vejiga. Este síndrome incluye sequedad vaginal, ardor, prurito e irritación; disuria, urgencia urinaria, infecciones recurrentes del tracto urinario y dispareunia. La atrofia vulvovaginal es un componente importante del síndrome urogenital de la menopausia.

**Sistema esquelético (huesos).** Baja masa ósea (osteopenia), osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas por fragilidad.

**Cambios en la composición corporal.** Los cambios hormonales que acompañan a la menopausia están asociados con aumentos en la grasa corporal total y grasa abdominal, incluso en mujeres delgadas. Hay mayor riesgo de resistencia a la insulina, así como alteraciones del metabolismo de la glucosa y los lípidos.

**Piel:** sequedad y pérdida de la tersura de la piel, caída del cabello y en algunas mujeres discreto hirsutismo.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la menopausia es fundamentalmente clínico. Sin embargo, en algunos casos se debe recurrir al laboratorio: FSH elevada y estradiol sérico disminuido; se solicitan solo en mujeres premenopáusicas que aún presentan menstruaciones esporádicas (sangrado uterino infrecuente o amenorrea) y síntomas climatéricos.

## TRATAMIENTO

La terapia hormonal menopáusica (THM) es la intervención más efectiva para el manejo de los síntomas que acompañan a la menopausia y sus beneficios son superiores a los riesgos en mujeres sintomáticas menores de 60 años de edad o hasta 10 años después de la menopausia, según establece el último Consenso sobre esta modalidad terapéutica. La terapia hormonal mejora la calidad de vida de la mujer al aliviar los diversos síntomas del climaterio y contribuir a la prevención de enfermedades degenerativas propias de esta etapa de la vida. El objetivo de la terapia hormonal menopáusica, definida como la terapia con estrógeno solo o una combinación de estrógeno más progesterona, es aliviar los síntomas de la perimenopausia y de la menopausia. La terapia hormonal debe considerarse parte de un manejo clínico integrado que incluya recomendaciones de estilo de vida, dieta y ejercicio físico.

La Declaración General de Consenso sobre THM (Sociedad Internacional de Menopausia y otras Sociedades científicas, así como la FDA) establecieron las siguientes indicaciones para la terapia hormonal menopáusica:

- Tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia.
- Prevención de la pérdida de masa ósea.
- Hipoestrogenismo prematuro: hipogonadismo, insuficiencia ovárica primaria o menopausia precoz posquirúrgica.
- Síndrome genitourinario de la menopausia.

La FDA contraindica el uso de la terapia hormonal menopáusica en las siguientes condiciones:

1. Cáncer de mama (actual, pasado o con sospecha) y antecedentes familiares.
2. Conocimiento o sospecha de condiciones malignas estrógeno-sensibles.
3. Sangrado genital de causa desconocida.
4. Hiperplasia endometrial no tratada.
5. Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) actual o en el pasado.
6. Enfermedad arterial tromboembólica (angina de pecho, infarto del miocardio) actual o en el pasado.
7. Hipertensión arterial no tratada.
8. Enfermedad hepática activa.
9. Porfiria cutánea tarda (contraindicación absoluta).
10. Conocimiento de hipersensibilidad a las sustancias activas o a los excipientes de la terapia hormonal menopáusica.

La terapia hormonal incluye una variedad de compuestos diferentes: estrógenos, progestágenos, combinaciones de estrógenos más progestinas, tibolona y la combinación (Complejo Estrogénico Tejido-Selectivo) que consiste en estrógeno equino conjugado asociado a un (modulador selectivo de los receptores estrogénicos, por ej., bazedoxifeno). Todos estos compuestos, con diferentes dosis y vías de administración, pueden tener múltiples beneficios, pero pueden tener diferentes perfiles de riesgo.

Al indicar la terapia hormonal se deben considerar ciertos aspectos relacionados con estos fármacos. La indicación de solo estrógenos debe hacerse en mujeres con histerectomía. En mujeres con útero intacto debe asociarse estrógeno más progestágeno, para evitar que el endometrio desarrolle hiperplasia y cáncer endometrial por el uso de estrógeno sin oposición. Los progestágenos pueden ser administrados de forma continua o secuencial, y cuando son usados cíclicamente, el progestágeno debe ser indicado en una dosis adecuada por 12 a 14 días al mes.

1. Estrógenos esterificados: 0,3 mg/día.
2. Estrógenos equinos conjugados 0,625 mg/día y etinilestradiol 5 µg/día.
3. Estrógenos transdérmicos (estradiol) a la dosis habitual de 50 µg/día.

Los **estrógenos** orales más comúnmente utilizados, diariamente y en forma cíclica son los estrógenos equinos conjugados o estrógenos conjugados sintéticos (0,3 a 0,625 mg), el 17β-estradiol micronizado (0,5 a 1 mg) y el valerato de estradiol VO (1-2 mg); además, el etinilestradiol (0,01 a 0,02 mg), estrógeno sintético componente de anticonceptivos hormonales, no se dispone solo y no se indica en la menopausia, excepto que la mujer esté en la transición y amerite anticoncepción y sea sana; otros son el estradiol transdérmico (25-100 µg) en parches o gel; así como preparaciones vaginales con estrógenos.

Los **progestágenos** (vía oral) más usados son el acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/día o 5 mg por 12-14 días/mes); progesterona micronizada (200 mg/día por 12-14 días/mes o 100 mg en esquema continuo); acetato de noretindrona (0,35 mg/día o 5 mg por 12 a 14 días/mes; drospirenona (3 mg/día) solo en combinación con valerato de estradiol en la misma tableta. El levonorgestrel (0,075 mg/día) no se usa VO en la menopausia, solo el sistema liberador de levonorgestrel. Hoy día se cuenta con productos que combinan estradiol y progestágeno para la terapia combinada continua; a saber:

- **Vía oral:** estradiol-drospirenona; CEE-MPA; etinilestradiol-acetato de noretindrona (solo en anticoncepción, no como terapia hormonal menopáusica) y estradiol-norgestimato.
- **Vía transdérmica:** estradiol-levonorgestrel y estradiol-acetato de noretindrona.

Es importante mencionar que el riesgo de tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular isquémico aumenta con la terapia hormonal oral, pero el riesgo absoluto es menor por debajo de los 60 años de edad y se puede reducir con la terapia transdérmica. El riesgo de cáncer de mama atribuible a la terapia hormonal es bajo y disminuye tras suspender el tratamiento. El aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres mayores de 50 años se asocia al añadir un progestágeno a los estrógenos y se relaciona con el tiempo de uso.

La terapia hormonal en la menopausia debe ser usada a dosis bajas y por períodos cortos que permitan el control de los síntomas menopáusicos. La individualización es la clave en la decisión de utilizar o no terapia hormonal en la menopausia, y debe ser incorporada en las prioridades de salud y calidad de vida de estas pacientes. Otros fármacos no hormonales como clonidina, antidepressivos (inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina) y gabapentina pueden ser considerados para el alivio de los síntomas menopáusicos en mujeres que no presenten contraindicaciones para su uso y que no pueden o no deseen usar terapia hormonal. Los fitoestrógenos, incluyendo los isoflavonoides derivados de la soya, son inconsistentes en el

alivio de los síntomas y la “terapia hormonal bioidéntica” no es recomendada actualmente. En mujeres con insuficiencia ovárica prematura se recomienda terapia hormonal sistémica, por lo menos hasta la edad promedio de presentación de la menopausia natural. No existen motivos para poner limitaciones obligatorias sobre la duración de la terapia hormonal en la menopausia, los datos del estudio Women’s Health Initiative (WHI) y otros estudios apoyan el uso seguro al menos durante 5 años en mujeres saludables que inician el tratamiento antes de los 60 años. La continuación o no del tratamiento debe decidirse a discreción de la paciente (bien informada) y el profesional de salud; y depende de los motivos específicos y de la estimación objetiva de los beneficios y riesgos individuales en curso.

No hay evidencias que permitan recomendar la terapia hormonal en la menopausia para prevenir enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus tipo 2. Se debe insistir en una vida activa del paciente, ejercicio diario y consecuente, combatir el sedentarismo, sumando alimentación balanceada para evitar la obesidad; estas son recomendaciones generales para evitar enfermedades degenerativas y asegurar el mayor bienestar con el paso de los años.

## Bibliografía

- American Association of Clinical Endocrinologist Medical. Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocrine Practice*. 2011; 17(6): 1-25.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women’s midLife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109-50.
- Bajares de Lilue M, Pizzi R, Martin D. Consenso venezolano de menopausia 2018. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2018; 78(Supl 1): S1-S130.
- De Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD & Rees M. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013; 16: 203-204.
- Estrogen and progestagen therapy in postmenopausal women. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2008; Suppl 3: S88-S102.
- NAMS Position Statement The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2020; 27(9): 976-992.
- Pryor JC. Perimenopause: The complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine Reviews* 1998; 19(4): 397-428.
- The Menopausal Transition. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2008; Suppl 3: S61-S65.
- The 2017 Hormone therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24(7): 728-753.
- Taylor H, Pal L, Seli E. Speroff’s clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2020: 1419-1878.

## CAPÍTULO 56

# HIPOGONADISMO MASCULINO

LILIANA FUNG, JESÚS ALFONSO OSUNA-CEBALLOS

### INTRODUCCIÓN

En la vida intrauterina, el testículo cumple un papel fundamental en la diferenciación sexual del individuo. La testosterona, la dihidrotestosterona y la hormona antimülleriana confieren el fenotipo masculino definitivo al varón. A partir del segundo trimestre de la vida intrauterina, e inmediatamente después del nacimiento, las células de Leydig tienen una intensa actividad secretora de testosterona, la cual es importante para completar la diferenciación sexual masculina y el desarrollo del sistema nervioso central. Después de un período de relativa latencia durante la niñez, ocurre la reactivación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo para iniciar los eventos de la pubertad; a partir de este momento, la testosterona es esencial para que ocurra el normal desarrollo de la función reproductiva en el hombre y para su mantenimiento durante la vida adulta.

La regulación de la función testicular es ejercida por las gonadotropinas adenohipofisarias: hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH), las cuales son sintetizadas bajo el control hipotalámico por la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), que se secreta en forma de pulsos, para estimular la liberación de las gonadotropinas. La LH se une a receptores de las células de Leydig para estimular la esteroidogénesis y la producción de testosterona. La FSH se une a receptores en la célula de Sertoli, donde estimula la síntesis de diversos péptidos, entre ellos la globulina transportadora de andrógenos, que lleva la testosterona hacia el interior de los túbulos seminíferos. La testosterona es el producto de secreción más importante de las células de Leydig, junto con otros andrógenos como la androsterona y la androstenediona; la secreción de estas hormonas es regulada por la LH. En el adulto joven, los niveles séricos de testosterona total oscilan entre 270 y 1.100 ng/dL (10-36 nmol/L).

Más del 95% de los andrógenos del varón proviene del testículo y los restantes son de origen suprarrenal. La conversión de la testosterona por la enzima 5 $\alpha$ -reductasa en el tubérculo genital del embrión, la próstata y los tejidos periféricos, genera un andrógeno con extraordinaria actividad biológica, la 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona. Además, el testículo produce pequeñas cantidades de estradiol, aunque la mayor producción de esta es extratesticular por aromatización de la testosterona en los tejidos periféricos, el estradiol es esencial para la formación y mantenimiento del tejido óseo.



En hombres sanos, solamente un 2% de la testosterona circula en forma libre, mientras que 44% está unida a la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG, en inglés) y 54% a la albúmina. Los efectos biológicos de la testosterona son, por su acción propia como molécula libre, el promover el crecimiento de los tejidos muscular y óseo, estimular la espermatogénesis y mantener la función sexual. Los tejidos del sistema reproductor, como el tubérculo genital y la próstata, ricos en 5  $\alpha$ -reductasa, son los mejores efectores de la dihidrotestosterona; así, el tubérculo genital se transforma definitivamente en el órgano genital masculino y la próstata sigue teniendo efecto receptor para la dihidrotestosterona. De igual manera, el crecimiento del vello corporal, la calvicie propia del varón y el acné, también son efectos de la dihidrotestosterona.

El hipogonadismo masculino, es decir, el deterioro de la función de los testículos en comparación con lo esperado para la edad, puede implicar una disminución de la secreción hormonal (hormona antimülleriana, inhibinas y andrógenos); además, una disminución de la producción de espermatozoides. En 2017, Grossmann y Matsumoto sugirieron una nueva clasificación del hipogonadismo masculino, para distinguir el hipogonadismo funcional de su equivalente, el orgánico. El **hipogonadismo orgánico** se caracteriza por cualquier patología comprobada que afecte el eje hipotálamo-hipófisis-testículo y debe tratarse con los medicamentos convencionales (gonadotropinas o testosterona) según corresponda. El **hipogonadismo funcional** se basa en la ausencia de alteraciones orgánicas reconocidas en el eje hipotálamo-hipófisis-testículo y debe tratarse, en primer lugar, resolviendo o mejorando la comorbilidad asociada (por ej., suspender fármacos asociados al hipogonadismo como glucocorticoides, opioides, progestágenos, estrógenos o análogos de GnRH).

El hipogonadismo puede ocurrir en las diferentes etapas de la vida. En la etapa antenatal o vida fetal, la deficiencia de andrógenos se expresa como trastornos de la diferenciación sexual. En la etapa prepuberal se manifiesta como un retraso en la virilización o la aparición de los caracteres sexuales secundarios, y el hipogonadismo en el hombre adulto puede ser primario, por lesión del testículo, o secundario (central) por alteración del eje hipotálamo-hipófisis-testículo.

En el **hipogonadismo primario** el daño de los testículos puede ser ocasionado por causas congénitas o adquiridas. La alteración puede ser exclusiva de uno de los dos compartimientos del testículo: del epitelio germinal (producción de gametos), que altera la espermatogénesis, o de las células de Leydig, que provoca hipoandrogenismo. Las manifestaciones clínicas varían según su etiología y hay factores causales que pueden afectar a ambos compartimientos. En las lesiones primarias de los testículos, cuando está alterado el epitelio germinal se elevan los niveles de las gonadotropinas (LH y FSH), y cuando se alteran las células de Leydig disminuyen los niveles séricos de testosterona.

En los testículos mal descendidos o criptorquidia puede ocurrir alteración selectiva del epitelio germinal. En el grado extremo del varicocele (grado III) se pueden alterar tanto al epitelio germinal como las células de Leydig. La orquitis causada por el virus de la parotiditis, que usualmente ocurre en la primera semana de la parotiditis, solo afecta el epitelio germinal, es muy rara en la etapa prepuberal y puede ser uni o bilateral. Cuando la atrofia testicular es bilateral, la azoospermia ocurre en el 22% de hombres. Otras orquitis víricas menos frecuentes son por el virus de la varicela y coxsackie A. También pueden ocurrir orquitis por infección bacteriana

ascendente de las vías urinarias (uretritis, cistitis o prostatitis) y otras raras por brucelosis, lepra, sífilis y tuberculosis, las cuales ocasionan alteración de ambos compartimientos del testículo.

El **síndrome de Klinefelter** es un ejemplo típico de hipogonadismo primario. Es una anomalía congénita con una prevalencia que varía entre 1,5 a 2,5 por cada 1.000 recién nacidos varones. Se acompaña de un fenotipo característico: talla alta desproporcionada, hábito eunucoide, adiposidad abdominal, ginecomastia (desarrollo de mamas con tejido glandular), escaso vello púbico, facial y axilar, y testículos pequeños. El desarrollo neurocognitivo es variable, es característico el retraso en el desarrollo del lenguaje. Estos pacientes tienen mayor riesgo de tumores mediastínicos de células germinales y de linfoma no Hodgkin, así como de enfermedades autoinmunes, prolapso de la válvula mitral, osteoporosis y síndrome metabólico. Los que tienen la forma clásica presentan un cariotipo con un complemento cromosómico característico: 47,XXY; además existen variedades de este síndrome en relación con la alteración cromosómica. Como los testículos tienen alterados sus dos compartimientos, epitelio germinal y las células de Leydig, los pacientes presentan niveles elevados de gonadotropinas adenohipofisarias, particularmente FSH, y bajos niveles séricos de testosterona.

La castración terapéutica es un ejemplo extremo del hipogonadismo primario.

En el **hipogonadismo secundario**, usualmente se alteran los dos compartimientos del testículo por insuficiente estímulo gonadotrópico. Las causas pueden ser congénitas, como el hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, con una prevalencia de 1 en 10.000 habitantes, y han sido descritas variedades ligadas al cromosoma X y otras autosómicas. El defecto en el desarrollo de las neuronas productoras de GnRH y de los bulbos olfatorios, así como otras manifestaciones clínicas, son debidas fundamentalmente a mutaciones del gen KAL1. Generalmente presentan criptorquidia bilateral, micropene, testículos pequeños con características prepuberales y muy bajos niveles séricos de testosterona; la deficiente androgenización ocurre en la etapa fetal por la poca acción de la gonadotropina coriónica sobre las células de Leydig, las cuales no logran plena madurez.

La forma más frecuente de hipogonadismo hipogonadotrópico es el **síndrome de Kallmann** o hipogonadismo con anosmia; también denominado displasia olfatogenital, que señala la asociación entre la agenesia de los bulbos olfatorios y el hipogonadismo; se han descrito formas esporádicas y familiares. Es causado por la secreción insuficiente de GnRH, razón por la cual la adenohipófisis no produce LH ni FSH y por ende no hay producción de testosterona y tampoco se estimula la espermatogénesis. La prevalencia mayor en varones que hembras sugiere un modo de herencia ligado al cromosoma X. También ocurren las formas con modos de herencia autosómica dominante o recesiva, con expresión fenotípica variable relacionada con la penetrancia; esto explica la variabilidad fenotípica (con anosmia, hiposmia o sin anosmia), así como los pacientes en quienes la deficiencia de GnRH está parcialmente alterada.

Hay otras formas de hipogonadismo hipogonadotrópico como las asociadas con otras malformaciones del SNC, de las cuales, las más conocidas son el síndrome de Prader-Willi, que se caracteriza por presentar hipotonía neonatal, obesidad, baja estatura, manos y pies pequeños, retraso mental e hipogonadismo; y el síndrome de Laurence-Moon-BiedL, caracterizado por

obesidad, distrofia retiniana pigmentaria, retraso mental, polidactilia, alteraciones renales, paraparesia espástica e hipogonadismo.

Otra forma de hipogonadismo hipogonadotrópico es la asociada con deficiencias de otras hormonas adenohipofisarias, de las cuales, la más frecuente es la que presenta deficiencia de la hormona del crecimiento. Los tumores de la adenohipófisis y de la región supraselar pueden ser causa de hipogonadismo, por ej., los tumores productores de hormona adrenocorticotropa (ACTH), cuya expresión es la enfermedad de Cushing, y los tumores productores de prolactina o prolactinomas. Existe además la deficiencia aislada o selectiva de LH o de FSH. La causa exacta del hipogonadismo secundario en hombres obesos con supresión de la secreción de gonadotropinas aún no se comprende por completo. En este contexto, la supresión de la función del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal relacionada con la obesidad podría tener varios mecanismos posibles.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hipogonadismo masculino puede ocurrir en cualquier momento de la vida. Los signos y síntomas del hipogonadismo dependen de la edad de inicio, la gravedad de la deficiencia de andrógenos y la causa subyacente de la carencia androgénica. Los problemas más comunes son los que aparecen en la etapa pospuberal por enfermedades crónicas sistémicas (cirrosis hepática, alcoholismo crónico) y se manifiestan por involución de los caracteres sexuales secundarios, tales como disminución del vello genital y corporal, reducción de la masa muscular, acúmulo adiposo abdominal, pérdida de la fuerza muscular, disminución o pérdida de la libido, disfunción sexual eréctil (impotencia), infertilidad, alteración de la memoria, disminución de la masa ósea y síndrome metabólico.

## DIAGNÓSTICO

La historia de la enfermedad y las manifestaciones clínicas orientan al diagnóstico del hipogonadismo; sin embargo, es necesario hacer pruebas especiales para comprobarlo:

1. Niveles séricos de las hormonas FSH, LH, prolactina y testosterona total.
2. Prueba con GnRH (decapéptido sintético hipotalámico).
3. RM cerebral con contraste (gadolinio); en patologías relacionadas con las manifestaciones clínicas.
4. Evaluación oftalmológica: campimetría.
5. Evaluación de otras hormonas adenohipofisarias cuando hay evidencias de un tumor de la adenohipófisis: TSH, ACTH, hormonas producidas por las glándulas efectoras (cortisol, T<sub>4</sub> L).

Para la prueba con GnRH se toma muestra de sangre para medir LH y FSH (hora 0), se inyecta GnRH 100 µg IV y a los 30 y 60 minutos se miden los niveles de LH y FSH. En una respuesta normal se triplica el valor basal de la LH y se duplica la FSH. Si no ocurre respuesta al estímulo con GnRH, es muy probable que exista una lesión de la adenohipófisis, como ocurre en los tumores hipofisarios. Si la respuesta es normal, orienta a una lesión del hipotálamo. Cuando se sospecha una alteración de la adenohipófisis debe medirse la prolactina para descartar hiperprolactinemia

tumoral (prolactinoma). En el adulto, el análisis del líquido seminal (espermatograma) es un indicador muy sensible de las dos grandes funciones del testículo.

Otras pruebas que apoyan al diagnóstico y tratamiento del hipogonadismo incluyen: ultrasonido testicular en pacientes con hallazgos de masas testiculares o escrotales, también es útil para evaluar el tamaño testicular (atrofia testicular); evaluación genética (cariotipo) en pacientes con sospecha del síndrome de Klinefelter; densitometría ósea para evaluación de la masa ósea; y la biopsia testicular, solo en casos seleccionados.

## TRATAMIENTO

La terapia de reemplazo con testosterona es la opción principal del tratamiento para el hipogonadismo masculino. Los principales beneficios de la terapia son el aumento de la masa ósea y muscular y la mejoría de la sexualidad (aumentan la libido, las erecciones espontáneas y la habilidad verbal y espacial).

Se recomienda que, antes del inicio de la terapia se debe realizar una evaluación hematológica, cardiovascular, mamaria y prostática, y posteriormente realizar un seguimiento y vigilancia adecuados durante el tratamiento. Es importante vigilar otros efectos secundarios como el acné, piel grasa, inducción o empeoramiento de la apnea obstructiva del sueño, fluctuación en el estado de ánimo o la libido y hepatotoxicidad, entre otros.

La testosterona está contraindicada en el cáncer de próstata o mamas, nódulos o induración prostática palpable, PSA mayor de 4 ng/mL, hematocrito mayor de 50%, apnea obstructiva del sueño grave y no controlada, síntomas marcados de obstrucción del tracto urinario bajo e insuficiencia cardíaca no controlada. En muchos hombres sanos, después de los 65 años disminuye la producción de testosterona y se reduce su concentración en la vena espermática y en los tejidos. En la declinación de la función gonadal con la edad hay una doble participación, tanto central (hipotálamo) como gonadal. Hombres después de los 55 años con niveles séricos de testosterona por debajo del límite inferior normal, pueden ser tratados con andrógenos, tras una evaluación clínica integral, para beneficiar el tejido óseo y muscular; y las funciones psicosexuales.

**Terapia con andrógenos.** El tratamiento del hipogonadismo en el varón debe ser hecho por especialistas con experiencia; el diagnóstico acertado y el uso de andrógenos es una gran responsabilidad ética. Dentro de los fármacos empleados para la terapia de restitución hormonal con testosterona se encuentran:

1. **Enantato de testosterona:** 250 mg IM cada 3 semanas.
2. **Undecanoato de testosterona:** 1.000 mg (1 ampolla) IM trimestral; o 160-240 mg VO diarios divididos en 3-4 dosis.
3. **Gel de testosterona 1%:** 50-100 mg/día.
4. **Parches transdérmicos de testosterona (5 mg):** 1 o 2 parches cada 24 horas.

La elección del andrógeno para tratamiento sustitutivo depende de la experiencia del especialista y la preferencia del paciente; además de la disponibilidad del medicamento, costos, tolerancia y frecuencia de las inyecciones parenterales.

## Bibliografía

- Allan CA, McLachlan RI. Androgen deficiency disorders. En: DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*. 5th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2006: 3159-3191.
- Grinspon RP, Bergadá I, Rey RA. Male hypogonadism and disorders of sex development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 211-2017.
- Hall PF. Testicular steroid synthesis: organization and regulation. En: Knobil E, Neil JD. *The Physiology of Reproduction*. New York: Raven Press. 1994: 1334-1362.
- Handelsman DJ. Androgen action and pharmacological uses. En: DeGroot LJ, Jameson JL, *Endocrinology*. 5th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2006: 3121-3138.
- Jockenhövel F. Male hypogonadism. Verlag AG, Bremen, Germany: UNI-MED, 2004. International Medical Publishers.
- Karges B, Neulen J, Roux N, and Karges W. Review article. Genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism: role of GnRH receptor and other genes. *Int J of Endocrinol*. 2012: 1-9. <https://doi.org/10.1155%2F2012%2F147893>.
- Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1): 38-44.
- Wang C, Nieschlag E, SwerdLoff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Goren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males; ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Journal of Andrology*. 2009; 30(1): 1-9.

SECCIÓN  
**CINCO**

**INFECTOLOGÍA**

## CAPÍTULO 57

# FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

JOSÉ AGUSTÍN CARABALLO-SIERRA

### INTRODUCCIÓN

La fiebre de origen desconocido (FOD) consiste en un cuadro febril mayor de 37,5 °C axilar, en una persona previamente sana, con una duración ambulatoria de tres semanas o 1 semana intrahospitalaria; donde la historia clínica y algunos exámenes de rutina; por ej., la fórmula blanca y el frotis de sangre periférica (preferiblemente realizado por un hematólogo), el examen de orina y la radiografía del tórax, entre otros, no orientan al diagnóstico de la enfermedad. Con esta definición se excluyen la mayoría de las enfermedades infecciosas víricas agudas de evolución autolimitada. Siendo la fiebre un signo capital, se debe diferenciar de la “fiebre prolongada”, en la que el cuadro clínico es relativamente obvio y el diagnóstico no se ha hecho por falta de una adecuada historia clínica y paraclínica, como ocurre en las infecciones urinarias, neumonías, septicemia. De igual manera, una fiebre moderada es común en la evolución de ciertas entidades clínicas de múltiples etiologías, como el infarto del miocardio, la tromboflebitis de miembros inferiores, el tromboembolismo pulmonar y los episodios hemolíticos.

La FOD tradicionalmente se ha dividido en cuatro grupos: clásica, nosocomial, en pacientes inmunocomprometidos y en el sida. Se debe recordar que la FOD nosocomial está relacionada generalmente con el uso de medicamentos, neumonía intrahospitalaria, procedimientos invasivos (venoclisis, sonda vesical) y tromboflebitis, entre otras; en pacientes neutropénicos, con infecciones y en el sida por infecciones oportunistas (75%). Por tal razón, en este capítulo se insitirá en la FOD clásica en enfermos inmunocompetentes.

Las causas de FOD son por lo general enfermedades comunes dentro de la patología médica, pero al presentarse en forma atípica, proteiforme, oligosintomática o incipiente, hacen difícil la orientación del problema. El aforismo dice “es rara la manera de presentarse y no una enfermedad rara”. La frecuencia relativa de cada enfermedad varía en los diferentes grupos de población y resulta poco práctico investigar simultáneamente la posibilidad de todas y cada una de las causas de FOD. El mejor procedimiento diagnóstico es focalizar la atención de manera cuidadosa y organizada en las enfermedades más comunes desde el punto de vista epidemiológico (procedencia, edad, sexo, hábitos y profesión), así como la cronología de los síntomas y



signos, el examen físico minucioso y un conjunto de exámenes dirigidos en forma jerárquica según los hallazgos de la historia clínica. Igualmente, es necesario insistir en alteraciones de la piel, artritis, linfadenopatías, uso de fármacos, (inclusive antibióticos), viajes, comidas fuera del hogar y exposición a los animales domésticos o silvestres, en busca de zoonosis.

En todo paciente con fiebre prolongada de causa no explicable, el examen físico debe repetirse a intervalos regulares debido a que nuevos hallazgos pueden aparecer en el curso de la hospitalización. Es necesario insistir en el examen del fondo de ojo, las conjuntivas, la piel, el lecho ungueal, los ganglios linfáticos (fundamentalmente en la región supraclavicular, laterocervical, axilar y epitroclear), soplos cardiacos, hepatoesplenomegalia, masas abdominales y, finalmente, lesiones génito-rectales; es importante llevar una gráfica de la curva térmica cada 6 horas. La presencia de exámenes de laboratorio normales o negativos ante una fuerte sospecha clínica, obliga a repetirlos periódicamente; muchas veces aparecen alteraciones tardías que pueden ser claves para el diagnóstico.

La gran mayoría de los pacientes con FOD presenta síntomas inespecíficos y ambiguos que “no localizan la enfermedad”, y de curso insidioso, como debilidad, astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración, cefalea, mialgias, palidez cutáneo-mucosa y deterioro progresivo del estado general. A continuación se mencionará una lista de enfermedades que se adapta a nuestras condiciones epidemiológicas y en pacientes inmunocompetentes.

## Infecciones

1. **Infecciones granulomatosas:** tuberculosis miliar y micosis profundas como la histoplasmosis, paracoccidioidomicosis y la candidiasis.
2. **Infecciones piógenas:** endocarditis infecciosa, absceso hepático piógeno, colangitis ascendente, abscesos intraabdominales, diverticulitis del colon, enfermedad pélvica inflamatoria, absceso perirrenal, infecciones por catéteres intravenosos, absceso esplénico, osteomielitis y sinusitis. Pacientes en cuidados intensivos: bacteriemia, neumonías, infección por *Clostridium difficile*, asociada a catéteres, úlceras de decúbito y colecistitis acalculosa.
3. **Bacteremias sin foco primario evidente:** peritonitis espontánea en pacientes cirróticos, fiebre reumática, fiebre tifoidea, erliquiosis, brucelosis, listeriosis y meningococemia. Se deben investigar las infecciones del viajero: fiebres entéricas, leptospirosis, enfermedad de Lyme, fiebre viral hemorrágica y tifus.
4. **Infecciones por virus:** mononucleosis infecciosa, hepatitis viral y citomegalovirus.
5. **Infecciones por protozoarios:** absceso hepático amibiano, malaria y la babesiosis; esta zoonosis es causada por un protozooario intraeritrocitario del género *Babesia* spp. microt; cursa con síntomas constitucionales, hemólisis y SDRA. Responde al uso de azitromicina más atovaquone o clindamicina más quinina.
6. **Infecciones por espiroquetas:** sífilis y leptospirosis.
7. **Pacientes receptores de órganos:** enfermedades víricas, infecciones derivadas del donante, hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* y micosis oportunistas. Además, se pueden asociar otras circunstancias como el rechazo al trasplante, el síndrome de intolerancia al injerto, injerto arteriovenoso nofuncionante tras el trasplante renal, linfocitosis hemofagocítica y el síndrome hiperamoniémico relacionado con *Ureaplasma* spp.

## Neoplasias

1. **Tumores sólidos (primarios o metastásicos):** riñón, páncreas, hígado, intestino grueso, ovario y sarcomas ocultos.
2. **Neoplasias del sistema mononuclear fagocítico y hematopoyético:** linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfadenopatía inmunoblástica y leucemias.

## Enfermedades autoinmunes

Lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (particularmente la enfermedad de Still), poliarteritis nudosa y poliangitis microscópica. Aquí se incluyen las enfermedades con patrón mixto (autoinmunes y autoinflamatorias): arteritis de células gigantes (arteritis temporal) y arteritis de Takayasu, la enfermedad inflamatoria intestinal, la uveítis y el síndrome de Behçet.

## Causas diversas

Fiebre por medicamentos (antibióticos), cirrosis hepática, tiroiditis subaguda, enfermedad de Crohn, trombosis venosa profunda (pélvica), embolismo pulmonar, hematomas ocultos (pélvicos, retroperitoneales), hipertrigliceridemia tipo V, síndrome de sobrecarga de lípidos (terapia con emulsión de lípidos), fiebre ficticia (simulada), disección aórtica y mixoma auricular.

Las causas de FOD se deben generalmente a infecciones 50%, enfermedades autoinmune 32%, cáncer 25% y misceláneas 7%. Pacientes con trasplante de órganos: investigar enfermedades linfoproliferativas e infecciones por EBV, adenovirus, HHV-6, parvovirus B19, or HHV-8. En pacientes con neutropenia y fiebre por más de 7 días se considera asociar tratamiento antifúngico, por la posibilidad de una fungemia. En todo caso, la frecuencia de una entidad depende de las condiciones epidemiológicas de la región; aunque la tendencia actual es el incremento de neoplasias. Alrededor de un 10% a 15% de los pacientes egresa sin un diagnóstico definido, y un porcentaje alto de ellos mejora sin tratamiento específico.

## DIAGNÓSTICO

No existe una secuencia rígida en la solicitud de los estudios para pacientes con FOD. La selección de un examen, aunque pueda ser muy complejo, como una biopsia de médula ósea, ganglio linfático, arteria temporal o hígado, aspiración de la MO, PET/TC, ecocardiografía, entre otras, son muchas veces necesarias al inicio para descartar una enfermedad en particular (leucemias, mieloma múltiple, endocarditis, vasculitis, neoplasias). Un aforismo práctico es “ir donde está el tesoro, sin perder tiempo”. En líneas generales, una secuencia lógica, aunque no rígida, por etapas podría ser la siguiente:

### Etapas I

1. **Exámenes de rutina:** hemograma básico (contaje de leucocitos y diferencial, hemoglobina y hematocrito), análisis de orina, pruebas de la función hepática, ácido úrico, calcio sérico y radiografía del tórax. Una orientación según el hemograma básico es la siguiente:
  - *Leucopenia:* LES, fiebre tifoidea, sida, citomegalovirus (CMV), mononucleosis infecciosa (EBV), TBC.
  - *Linfocitosis:* leucemia linfocítica crónica, linfomas, toxoplasmosis, TBC, EBV, CMV.

- *Linfopenia*: arteritis temporal, paludismo, erliquiosis/anaplasmosis, VIH, linfoma de Hodgkin.
  - *Linfocitos atípicos*: fiebre por medicamentos, mononucleosis, toxoplasmosis, bruceosis, CMV, paludismo, erliquiosis/anaplasmosis.
  - *Monocitosis*: endocarditis bacteriana, TBC, bruceosis, erliquiosis, histoplasmosis, Kala-azar, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, linfoma de Hodgkin, neoplasias.
2. **Exámenes complementarios**: VSG, cultivos (sangre, orina, secreciones o médula ósea), proteínas séricas, pruebas inmunológicas (AAN, factor reumatoide o título de antiestrep-tolisinas).

## Etapa II

Ultrasonido abdominal, TC, RM de sitios sospechosos de patologías (tórax, columna o abdomen) y estudios isotópicos (huesos, pulmón e hígado), siempre orientados al sitio de la patología. CK, pruebas serológicas: virus (EBV, CMV, VIH), hongos, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp.*, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia psittaci*, *Leptospira spp.*, *Salmonella typhi*, *Yersinia enterocolitica* y protozoarios y, finalmente, pruebas intradérmicas.

## Etapa III

1. **No invasivos**: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), antígeno carcinoembrionario,  $\alpha$ -fetoproteína, ecocardiograma, gammagrafía corporal total con galio o indio y la tomografía por emisión de positrones (FDG-PET-TC).
2. **Invasivos**: biopsia de ganglios, piel, músculos, arteria temporal, pulmón, mucosa intestinal, médula ósea e hígado.

## Etapa IV

**Pruebas terapéuticas.** Es importante señalar la mal llamada “prueba o ensayo terapéutico”, usada cuando los exámenes en torno a un grupo de enfermedades no orientan a una patología definida y la vida del paciente se pone en peligro, particularmente en el grupo de las enfermedades infecciosas y autoinmunes. No es raro el uso de fármacos antituberculosos, antimicóticos, corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos (doxiciclina). Recordar que, siempre es conveniente evitar el “tiro de escopeta”.

La descripción y terapéutica de las enfermedades descritas en este capítulo se analizan exhaustivamente en los capítulos correspondientes. Seguidamente se hace una descripción de los diferentes grupos causantes de FOD y se analizan brevemente algunas entidades clínicas por su importancia y frecuencia.

## INFECCIONES

Por lo general es una infección bien definida que toma un patrón atípico por la respuesta del huésped a localizar la infección y muchas veces debido al uso indiscriminado de los antibióticos. A ello se suma la dificultad de aislar ciertos gérmenes (técnicas de cultivo inapropiadas o microorganismos de difícil crecimiento). Se debe obtener información sobre la ocupación, viajes recientes, hábitos alimenticios, contacto con animales domésticos o silvestres, aficiones,

contactos sexuales, uso de medicamentos, intervenciones quirúrgicas recientes, patrón de la fiebre y, presencia de escalofríos que sugieren bacteremia o malaria. Se debe destacar que las infecciones en los pacientes ancianos se manifiestan muchas veces con deterioro de la consciencia (somnia, estupor) y anorexia. Finalmente, se debe indagar sobre antecedentes patológicos personales y familiares (TBC, lepra, sífilis, hepatitis, alcoholismo y diabetes mellitus). Ante la sospecha de una infección, es prudente hacer en forma sistemática los siguientes exámenes:

1. **Hemograma.** Generalmente se produce una leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda; los leucocitos presentan granulaciones tóxicas y vacuolas. Los recuentos leucocitarios mayores de  $50 \times 10^9/L$  sugieren leucemia o una reacción leucemoide observada en las infecciones graves, TBC y abscesos. Los linfocitos atípicos se ven en la mononucleosis infecciosa y otras enfermedades víricas. La velocidad de sedimentación, generalmente se encuentra aumentada.
2. **Pruebas hepáticas.** Se produce una elevación de las enzimas hepáticas, fundamentalmente la fosfatasa alcalina.
3. **Cultivos y coloraciones específicas.** Es importante la identificación de los microorganismos en fluidos, exudados y tejidos antes de iniciar los antibióticos. Los especímenes más propicios para demostrar los agentes causales son la sangre, médula ósea, líquido cefalorraquídeo, secreciones purulentas, orina, esputo y heces. Los hemocultivos deben ser tomados en forma seriada, en número de tres simultáneamente en diferentes sitios del cuerpo, con seis horas de intervalo entre las muestras. La extracción de sangre debe hacerse una hora antes de la elevación térmica, cuando ocurre en forma regular. El volumen de sangre a tomar debe tener una relación de 1 a 10 con respecto al volumen del medio de cultivo, y debe hacerse para gérmenes aeróbicos y anaeróbicos. El período de observación del cultivo debe prolongarse hasta por tres semanas, con repiques adecuados.
4. **Pruebas serológicas.** Son útiles en algunas enfermedades como sida, enfermedades víricas, fiebre tifoidea, toxoplasmosis, micosis profundas, leptospirosis y brucelosis. Estas pruebas tienen valor cuando se produce un aumento progresivo de los títulos. Es importante hacer la PCR en el plasma para la detección de herpesvirus humano 6, 7 y 8 y, el  $\beta$ -D-glucano en la candidiasis invasiva.
5. **Pruebas cutáneas.** Las pruebas más útiles son aquellas basadas en la hipersensibilidad retardada. Los antígenos más empleados son los preparados con bacilo tuberculoso (PPD), hongos y virus. Usualmente aparecen positivas seis semanas después de haber iniciado la infección. Se negativizan ante enfermedades que cursan con anergia como el linfoma de Hodgkin, carcinomatosis avanzada, septicemia tuberculosa y el uso de corticoesteroides. En líneas generales, estas pruebas descartan la enfermedad cuando son negativas, pero de ser positivas no siempre la confirman, porque muchas enfermedades son endémicas en algunas regiones.
6. **Gammagrafía con Galio 67/Indio111.** Permite detectar procesos infecciosos en regiones poco definidas por el examen clínico.
7. **Ultrasonido y TC.** Son útiles para localizar abscesos, fundamentalmente en el abdomen, hígado, bazo, región retroperitoneal y cerebro.

8. **Laparotomía exploradora.** Mediante ella se logran tomar biopsias de hígado, ganglios y masas sólidas, muestras de abscesos y líquido ascítico. Puede ser definitiva hasta en un 25% de los pacientes con FOD.
9. **Prueba terapéutica.** Después de haber agotado todos los recursos y se han excluido ciertas enfermedades, muchas veces, la prueba terapéutica por unos días permite orientar el origen de la infección. Unos ejemplos de las más usadas son la combinación de isoniazida y etambutol para la TBC miliar; la penicilina y aminoglucósidos para la endocarditis infecciosa; el metronidazol o tinidazol para el absceso hepático amibiano y las quinolonas para las salmonelosis. Se analizarán algunos procesos infecciosos según la frecuencia y complejidad en la presentación (ver capítulos).

**Tuberculosis.** Un gran número de pacientes con FOD presenta una tuberculosis extrapulmonar, TBC miliar (semeja semillas de mijo), o una septicemia tuberculosa. Las manifestaciones clínicas dependen del órgano comprometido. Puede haber compromiso del SNC con signos de irritación meníngea y lesión de nervios craneales. El compromiso peritoneo-pélvico e intestinal se manifiesta por un cuadro de dolor abdominal y ascitis. La invasión de la médula ósea puede producir reacciones leucemoides y monocitosis. El compromiso hepático cursa con hepatomegalia y alteraciones de la función del órgano, fundamentalmente con elevación de la fosfatasa alcalina y aminotransferasas. La localización urogenital produce disuria, hematuria y dolor lumbar. La invasión del pericardio puede ocasionar una pericarditis constrictiva. La TBC pulmonar miliar produce tos seca y disnea, y algunos pacientes se comprometen con un SDRA; muchas veces faltan las manifestaciones pulmonares y la prueba cutánea con PPD (tuberculina) puede resultar negativa; a veces pasan varias semanas para aparecer los hallazgos radiológicos pulmonares, que consisten en nódulos mínimos de 2 mm “*miliares*”. La septicemia tuberculosa se refiere al compromiso simultáneo de diferentes órganos.

Para detectar una tuberculosis extrapulmonar es necesario agotar todos los recursos paraclínicos, especialmente la coloración de Ziehl-Neelsen y los cultivos de las secreciones, esputo, LCR, médula ósea, líquido de ascitis o derrame pleural y orina; biopsias de tejidos comprometidos como los ganglios, piel, hígado, médula ósea y peritoneo. La prueba cutánea (PPD) en la TBC extrapulmonar es de limitado valor diagnóstico porque la mayoría de las veces es negativa. En líneas generales, en muchos pacientes, las razones de la negatividad del PPD, aun en presencia de TBC, son debidas al empleo de un antígeno inadecuado, formas terminales o graves de la enfermedad, pacientes tratados con corticoesteroides, ancianos, enfermos de sarcoidosis o de linfomas. Una lectura de 5 a 9 mm suele indicar vacunación previa con BCG o infecciones antiguas por micobacterias atípicas; una prueba de 10 mm o más sugiere una infección activa o contacto con el bacilo en el pasado. Actualmente, la prueba de mayor especificidad es la PCR de los diferentes especímenes.

También son útiles para orientar el diagnóstico de TBC: la adenosina desaminasa > de 90 UI/L en líquidos (pleural, peritoneal y LCR) y, el aumento sérico del interferón gamma, con la prueba de liberación (IGRA).

**Endocarditis bacteriana subaguda.** En la actualidad, la gran mayoría de pacientes se presenta con un cuadro poco florido debido quizá al uso indiscriminado de antibióticos o al tratamiento

precoz. La presencia de fiebre, soplos cambiantes de aparición reciente, hemocultivos positivos y el hallazgo de vegetaciones con el ecocardiograma (preferiblemente transesofágico), son hallazgos concluyentes de endocarditis bacteriana y el tratamiento se impone. Manifestaciones poco frecuentes, pero que se pueden encontrar, constituyen los fenómenos de embolización periférica y vasculíticos, como las petequias, hemorragias subungueales en astilla, hematuria microscópica, lesiones de Janeway, manchas de Roth, esplenomegalia y glomerulonefritis.

El inconveniente más importante para establecer el diagnóstico de la endocarditis lo constituye básicamente la presencia de hemocultivos negativos; esto se debe, entre otros factores, a la administración previa de antibióticos o presencia de bacterias anaeróbicas, *Streptococcus* dependientes de la vitamina B<sub>6</sub>, bacilos gramnegativos muy exigentes para el crecimiento (*Cardiobacterium hominis* o *Haemophilus parainfluenzae*), hongos, técnicas de cultivo deficientes y la endocarditis del lado derecho del corazón. Si no es muy grave el estado del paciente se deben suspender los antibióticos por tres días, practicar hemocultivos seriados e insistir en la búsqueda de aerobios, anaerobios y hongos. De no aislarse el germen, se expone la vida del paciente y si existe la sospecha diagnóstica se impone una prueba terapéutica con penicilina y aminoglucósidos. El tratamiento antiestafilocócico se emplea cuando el paciente tiene una prótesis valvular o es una endocarditis de la válvula aórtica previamente sana y de curso agudo y fulminante.

**Absceso hepático (amibiano y piógeno).** Este se caracteriza por fiebre séptico-remitente y hepatomegalia dolorosa. El examen abdominal puede ser negativo, aunque en muchos casos aparece sensibilidad en el hipocondrio derecho y un borde hepático palpable. La fluoroscopia revela elevación del hemidiafragma derecho con paresia de este y discreto derrame pleural derecho. El ultrasonido abdominal minucioso y repetido es extremadamente útil en pacientes oligosintomáticos; generalmente se observa una imagen única o doble cuando es de origen amibiano, y múltiple por bacterias (*E. coli*, *P. mirabilis* y *B. fragilis*). Las pruebas de laboratorio revelan aumento de las aminotransferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina. En el absceso hepático amibiano, las pruebas serológicas como la ELISA para amebas, revelan títulos por encima de 1:512.

**Absceso intraabdominal.** Suele ser una complicación de la cirugía abdominal reciente como una apendicectomía, heridas abdominales, úlcera perforada, divertículos del colon perforados, carcinoma de colon perforado, pancreatitis aguda, colecistitis y pirocolecisto. Se caracteriza por dolor en la zona donde se ubica el absceso, fiebre y leucocitosis. El diagnóstico se demuestra con el ultrasonido y la TC abdominal. Frecuentemente es necesaria la laparotomía exploradora para confirmar el diagnóstico, hacer drenajes e iniciar la antibióticoterapia adecuada.

**Absceso perirrenal.** Se observa como consecuencia de una sepsis generalizada o una pielonefritis crónica. El síntoma más llamativo es dolor lumbar y estado tóxico. La radiografía simple del abdomen revela aumento del volumen de la silueta renal, borramiento de la sombra del músculo psoas y discreta escoliosis de la columna lumbar de concavidad hacia el lado comprometido, como consecuencia de la contractura del músculo psoasílico. El ultrasonido y la uroTC son de gran ayuda para precisar el sitio de la lesión. El examen de orina puede mostrar piuria, y el cultivo, el microorganismo casual.

**Brucelosis.** Es un cuadro febril que cursa con mialgias, artralgias, deterioro del sensorio y linfadenopatías. A veces existe la historia ocupacional de matarife, ganadero, veterinario o

procesador de carnes. El diagnóstico suele ser serológico debido a la dificultad de cultivar el microorganismo por falta de medios especiales; una titulación ascendente (cuadruplicación) o simplemente títulos mayores de 1:100 en presencia de síntomas confirman el diagnóstico.

**Leptospirosis.** Existe el antecedente de contacto con la orina de ratas de cañerías, cloacas. Tiene una fase leptospirémica y otra de respuesta inmune. Afecta el hígado y riñón.

**Fiebre tifoidea.** Es una causa común de FOD porque inicialmente no tiene signos localizadores. Se deben investigar viajes recientes, ingesta de comidas ambulantes. Se sospecha por la presencia de cefalea, erupción cutánea, bradicardia, fiebre alta en la mañana, esplenomegalia, trombocitosis, leucopenia y eosinopenia.

**Mononucleosis infecciosa por el virus Epstein-Barr (EBV) o citomegalovirus (CMV).** Es una enfermedad frecuente del adulto joven inmunocompetente. Cursa con fiebre, astenia, dolor en el hipocondrio derecho y linfadenopatías.

Por EBV es relevante la faringitis con odinofagia; las amígdalas se cubren de una membrana blanco-amarillenta, que simula una amigdalofaringitis estreptocócica. Se sospecha por la presencia de leucopenia, trombocitopenia, linfocitos atípicos, elevación discreta de la ferritina y aminotransferasas. En la mononucleosis por EBV, lo más práctico para el diagnóstico es la determinación de la PCR y anticuerpos contra el antígeno de la cápsida viral IgM-IgG, antígenos tempranos (componentes difuso y restringido) y antígenos nucleares (EBNA); se alcanzan elevaciones crecientes de títulos serológicos hasta de 4 veces por encima de las determinaciones basales en un tiempo relativamente corto.

**Toxoplasmosis.** Ocurre en cualquier edad e inclusive en personas inmunocompetentes. Puede confundirse con una mononucleosis infecciosa o linfoma. En el frotis de sangre periférica se encuentran linfocitos atípicos.

**Triquinosis.** Se produce por la ingestión de carnes contaminadas con *Trichinella* spp. Se caracteriza por inyección conjuntival, mialgias, eosinofilia y VSG alrededor de 0 mm/h.

**Criptosporidiosis.** Es causada por el protozoario *Cryptosporidium hominis*, que también produce infecciones en mamíferos y pájaros. La infección se adquiere por el agua o contacto con animales; período de incubación de 1 a 30 días. Ambos ciclos, el sexual (esporogonia) y el asexual (merogonia), se hacen en el mismo huésped. El microorganismo se ubica en las vellosidades epiteliales del intestino delgado distal y colon proximal y, generalmente no ocasiona síntomas. En el paciente inmunocomprometido se puede encontrar en todo el tracto digestivo, árbol biliar y respiratorio; así como, causar diarrea crónica acuosa con moco, náuseas, vómitos y fiebre, que dura de 5 a 10 días; colecistitis acalculosa, colangitis y pancreatitis. El diagnóstico se puede hacer por biopsia, examen de heces con microscopio de contraste de fases y coloración modificada de Ziehl-Neelsen. Otros métodos incluyen ELISA de las heces, PCR y coloración de inmunofluorescencia combinada con citometría de flujo.

**Enfermedad de Chagas.** El 30% de la infección humana es sintomática. Es causada por *Trypanosoma cruzi* y transmitida por *Rhodnius* spp. a través de sus heces infectadas, transfusiones de hemoderivados, vía placentaria y, vía oral a través de alimentos contaminados con las heces del vector. En la fase aguda, el paciente refiere fiebre, malestar, edema facial y de las extremidades



inferiores, lesiones induradas en la piel, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías. Una de las manifestaciones de la fase aguda de la infección, cuando la puerta de entrada es la conjuntiva, es el signo de Romaña, caracterizado por un edema periorbitario, indoloro unilateral y linfadenopatías preauriculares y submaxilares. Las complicaciones crónicas son cardiomegalia, trombos intracavitarios, aneurisma apical del ventrículo izquierdo, megaesófago, dilatación y engrosamiento del colon (particularmente del colon sigmoide); aumento de las glándulas parótidas. La muerte súbita está asociada a la denervación focal cardíaca, asinergia localizada, estímulos adrenérgicos compensatorios con miotoxicidad y arritmias malignas. Los pacientes con sida pueden presentar insuficiencia cardíaca aguda, lesiones cutáneas, peritonitis espontánea, manifestaciones gastroesofágicas agudas, meningoencefalitis y absceso cerebral.

**Esquistosomiasis.** Es una zoonosis adquirida por una cercaria que penetra la piel, en donde deposita los huevos que luego migran a los plexos venosos mesentéricos (*Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma intercalatum*) o los plexos venosos vesicales (*Schistosoma haematobium*), en donde ocasionan, respectivamente, patología hepática, intestinal, renal, vesical, anemia y retardo del crecimiento en los niños. Esta enfermedad fomenta la progresión del sida.

**Larva migrans visceral (*Toxocara canis* y *Toxocara cati*).** Es una enfermedad frecuente en los niños causada por la migración de larvas. Se caracteriza por fiebre, cefalea, fatiga, malestar, mialgias, tos, dolor abdominal, urticaria, sibilancias y hepatomegalia. La enfermedad muchas veces es autolimitada en meses. Se observa eosinofilia e hipergammaglobulinemia. Se puede complicar con abscesos hepáticos, miocarditis, taponamiento cardíaco, neumonía, derrame pleural, vasculitis cerebral y trastornos oculares. Muchos pacientes presentan infección asintomática y se detectan con serología positiva. La biopsia de los tejidos afectados revela granulomas no específicos con infiltrados eosinofílicos. El diagnóstico se hace por ELISA. El tratamiento es a base de albendazol, mebendazol, dietilcarbamazina o ivermectina. La enfermedad ocular se trata con fotocoagulación por láser y terapia sistémica.

**Erliquiosis.** Es una infección producida por *Ehrlichia chaffeensis*, bacteria gramnegativa relacionada con las *rickettsias*, intracelular obligado cuyo reservorio principal en nuestro medio son los perros y es transmitida por la garrapata. Se caracteriza por fiebre, cefalea, confusión, mialgias, tos, faringitis, erupción cutánea, ictericia, diarrea, dolor abdominal y linfadenopatías cervicales. Puede complicarse con neumonías, meningoencefalitis, insuficiencia respiratoria y falla renal aguda. Los exámenes revelan leucopenia, trombocitopenia, elevación de las aminotransferasas y bilirrubina. El diagnóstico definitivo se establece con la serología y la PCR pero, un examen práctico en nuestro medio es la coloración con Giemsa de un frotis de sangre periférica, que revela microcolonias de *Ehrlichia* (mórulas) dentro del citoplasma de los neutrófilos y monocitos.

## NEOPLASIAS

Con frecuencia, los pacientes con neoplasias presentan fiebre en algún momento de su evolución. La causa, posiblemente se deba a necrosis intratumoral o elaboración de pirógenos por las células neoplásicas. Los tumores que más frecuentemente producen fiebre son el hepatocarcinoma, las metástasis hepáticas, el carcinoma de células renales, las leucemias, los linfomas y el

cáncer del páncreas, mama, estómago y testículo. A continuación se describirán someramente algunas neoplasias.

**Neoplasias hepáticas.** La fiebre está presente en el 23% de estos pacientes. Junto con los síntomas propios de los enfermos con cáncer, es llamativo el dolor intenso en la zona del hipocondrio derecho e ictericia. El examen físico revela una hepatomegalia gigante, nodular, pétreo y dolorosa. Se elevan las aminotransferasas, la fosfatasa alcalina y las  $\alpha$ -fetoproteínas. Los exámenes que permiten confirmar el diagnóstico son el ultrasonido y la TC. El diagnóstico histológico se logra mediante una laparoscopia y biopsia dirigida o una biopsia percutánea con la aguja de Menghini o de *tru-cut*.

**Carcinoma renal.** Se caracteriza básicamente por dolor lumbar, fiebre, hematuria, varicocele izquierdo de reciente aparición, masa lumbar palpable y VSG aumentada. Por su gran sintomatología se le llama “el tumor del internista”. Para la demostración del tumor se requiere la positividad de los exámenes en el siguiente orden: citología de la orina, elevación de las gammaglutamil transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina, urografía de eliminación, ultrasonido y TC que involucre el área renal.

**Otras neoplasias.** El carcinoma de colon no cursa generalmente en sus inicios con síntomas gastrointestinales y se puede pasar por alto, aun con estudios endoscópicos. El cáncer del páncreas, inicialmente puede cursar con cambios mentales y distensión abdominal, por lo que es conveniente TC, RM rastreo corporal total con galio/indio. Otra causa son los tumores metastásicos del hipotálamo en el centro termorregulador.

**Linfomas.** Cuando los linfomas cursan con fiebre, sudoración, astenia, anorexia y pérdida de peso se asigna la letra B a la etapa. La fiebre es intermitente, a intervalos regulares de semanas o meses (fiebre de Pel-Ebstein). Los casos que suelen presentar problemas diagnósticos, son aquellos en los cuales no se observan linfadenopatías periféricas sino en regiones poco accesibles como mediastino, mesenterio, retroperitoneo o localizaciones extraganglionares como médula ósea, SNC, tubo digestivo o hueso. Para la demostración de ganglios en las zonas del tórax o abdomen se usan procedimientos como radiografía de tórax o TC toracoabdominal. La urografía de eliminación o la uro-TC permite poner de manifiesto las desviaciones ureterales producidas por la compresión de las linfadenopatías retroperitoneales. Eventualmente, la laparotomía exploradora es la que pone de manifiesto la enfermedad mediante la toma de biopsia ganglionar y hepática. La biopsia de la médula ósea es importante para la localización extranodal del linfoma o una invasión de la enfermedad a este órgano. Otros cuadros que se han visto con frecuencia son el linfoma angioinmunoblástico y la leucemia mieloide aguda M7 (FAB), entidades estas que se parecen clínica e histológicamente a los linfomas clásicos.

**Leucemias.** Es frecuente que en un principio, la leucemia se confunda con una infección aguda. La ausencia de células blásticas en la sangre periférica, casi siempre retarda el diagnóstico y solo se confirman con el aspirado de médula ósea. Muchos pacientes con leucemia tienen infecciones agregadas por la leucopenia.

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Entre las causas más frecuentes se describen el lupus eritematoso sistémico, la artritis idiopática juvenil, la poliarteritis nudosa, la vasculitis, las enfermedades granulomatosas y la arteritis de células gigantes.

**Lupus eritematoso sistémico.** En esta enfermedad, la fiebre por picos diarios está presente en el 85% de los casos, las artritis o artralgiás en el 91%, y otras manifestaciones en porcentaje variable, como las renales, sistema nervioso, piel y serosas. Los exámenes que permiten identificar esta enfermedad son los siguientes:

1. **Pruebas renales.** El examen de orina puede revelar albuminuria, cilindros eritrocitarios y granulosos y hematuria. La biopsia renal y otros tejidos como la piel, muestran bandas de inmunoglobulinas en la membrana basal del glomérulo y en la unión dermoepidérmica, que sugieren el compromiso antígeno-anticuerpo.
2. **Pruebas inmunológicas.** AAN y anti-ADNc positivos, descenso del complemento hemolítico (CH50), C3 y C4.
3. **Pruebas hematológicas.** Trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune Coombs positivo (síndrome de Evans) y leucopenia.

**Artritis idiopática juvenil.** Estos pacientes, en un principio pueden cursar con un cuadro sistémico sin artritis, pero con fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y erupciones cutáneas. Presentan el factor reumatoide positivo.

**Enfermedad de Still del adulto.** La fiebre puede preceder por semanas o meses a la artritis. Cursa con leucocitosis marcada más de  $20 \times 10^9/L$ , en ausencia de infección. El factor reumatoide suele ser negativo.

**Vasculitis.** Se caracteriza por fiebre, mialgias, trastornos visuales, eosinofilia y VSG acelerada. La biopsia de piel, músculo o riñón pueden orientar al diagnóstico.

**Poliarteritis nudosa.** Es una afección que compromete más al hombre que a la mujer en la relación 3:1. Los hallazgos que orientan al diagnóstico son la hipertensión arterial, nódulos en la piel o lesiones petequiales con evolución hacia la necrosis (vasculitis), neuropatía periférica del tipo de la mononeuritis múltiple, cardiopatía isquémica focal y nefropatía. Los exámenes revelan lesiones pulmonares múltiples y difusas de tipo redondeado, leucocitosis, eosinofilia, eritrocituria, cilindruria y albuminuria. La biopsia de los tejidos afectados muestra una arteritis necrosante de los vasos de mediano calibre del hígado, mesenterio, nervio sural, riñones (glomerulonefritis) y arterias coronarias.

**Enfermedades granulomatosas.** Las más frecuentes son la sarcoidosis, la paniculitis no supurativa, la granulomatosis con poliangeritis y la hepatitis granulomatosa. La *sarcoidosis* puede cursar con un síndrome febril cuando se asocia a la fiebre uveoparotídea (síndrome de Heerfordt), además de caracterizarse por nódulos subcutáneos, eritema nudoso, linfadenopatías hiliares, infiltrados pulmonares, meningitis basilar, granulomas hepáticos, uveitis, artritis y aumento de la enzima convertidora de la angiotensina.

**Arteritis de células gigantes (arteritis temporal) y polimialgia reumática.** Son enfermedades de adultos mayores de 50 años que se presenta con fiebre, cefalea, tos, mialgias, artralgias y, rara vez, artritis. Orientan el diagnóstico la claudicación de la mandíbula, úlceras y dolor de la lengua y sudoración nocturna. Ocasionalmente, las arterias temporales y occipitales son palpables y dolorosas. La biopsia de la arteria temporal orienta el diagnóstico. Estas enfermedades responden a los corticoesteroides.

## CAUSAS DIVERSAS

**Fiebre de origen medicamentoso.** Ocurre al comenzar el uso de un medicamento, aunque es común por el empleo prolongado (meses o años) como reacción de hipersensibilidad. Entre los medicamentos más conocidos se describen los antibióticos (betalactámicos, sulfas, isoniazida, ácido paraaminosalicílico),  $\alpha$ -metildopa, psicotrópicos, anticonvulsivantes, barbitúricos, narcóticos, antineoplásicos, alopurinol, procainamida, quinidina y medicamentos para el estreñimiento. El paciente aparenta buen estado general con bradicardia relativa, y a pesar de estar febril carece de malestar general, anorexia o erupción cutánea. La VSG y las aminotransferasas pueden estar elevadas, además de eosinofilia y linfocitos atípicos en el frotis de sangre periférica. El diagnóstico se confirma al suspender el medicamento, que normaliza la fiebre a las 72 horas.

**Tromboflebitis pelviana.** Ocurre fundamentalmente en mujeres en estado de puerperio o intervenciones quirúrgicas sobre la pelvis. Con el uso de la heparina a dosis anticoagulantes desaparece el cuadro febril.

**Hematomas sépticos.** Se deben a la acumulación de sangre en áreas cerradas, preferentemente en el espacio retroperitoneal, extremidades y tórax; sobre todo si hay antecedentes de traumatismos, cirugía, pacientes tratados con anticoagulantes o hemofílicos. El cuadro se soluciona con la evacuación del hematoma, aunque los hemofílicos responden con los preparados de factor VIII o IX.

**Fiebre simulada.** Se sospecha en pacientes con personalidad psicopática o neurótica que frotran el termómetro hábilmente. La fiebre suele ser irregular, en ganchos, con diferencias bruscas y exageradas de temperatura, sin sudoración, compromiso del estado general o taquicardia, y los exámenes de laboratorio están dentro de límites normales, particularmente la VSG y los leucocitos.

**Mixoma auricular.** Se presenta con soplos cardíacos cambiantes, embolias periféricas y dolor articular. Generalmente se confunde con la fiebre reumática y la endocarditis infecciosa.

**Neutropenia cíclica.** Ocurre fiebre y neutropenia en forma cíclica (generalmente cada 21 días). En el período no neutropénico, el paciente es asintomático.

**Causas misceláneas.** Hepatitis granulomatosa idiopática, enfermedad granulomatosa crónica inducida por silicón, lipogranulomas (ingestión de aceite mineral), linfadenitis histiocítica necrosante, mesenteritis esclerosante.

## Bibliografía

- Bleeker-Rovers CP, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: The yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine*. 2007; 86: 26.
- Brown I, Finnigan NA. Fever of unknown origin. *StatPearls* [Internet]. November 20, 2020.
- Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaleo JR. Fever of unknown origin due to zoonoses. *Infect Dis Clin N Am*. 2007; 4: 21.
- Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med*. 2015 Oct; 128(10): 1138.e1-1138.e15.
- Goto M, et al. A retrospective review of 226 hospitalized patients with fever. *Intern Med*. 2007; 46: 17.
- Haidar G, Singh N. Fever unknown origin. *New Engl J Med*. 2022; 386: 463-77. DOI: 10.1056/NEJMra2111003.
- Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *Am J Med Sci*. 2012 Oct; 344(4): 307-16.
- High KP, et al. IDSA guidelines: Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 3008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 169: 149.
- Hot A, et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 2018.
- Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. Fever of Unknown origin: the value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med*. 2018 Mar; 48(2): 100-107.
- Mansueto P, Di Lorenzo G, Rizzo M, Di Rosa S, Vitale G, Rini G, Mansueto S, Affronti M. Fever of unknown origin in a mediterranean survey from a division of internal medicine: report of 91 cases during a 12-year-period (1991-2002). *Intern Emerg Med*. 2008.
- Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015 Jun; 15(3): 280-4.
- Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, Wacker J, Schmidt D, Manger B, Kuwert T, Schett G. The value of 18F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan; 77(1): 70-77.
- Simons KS, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with CT in critically ill patients with suspected infection. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 504.
- Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma. *Infect Dis*. 2020; 7(5): 132-141.
- Wright WF, Mulders-Manders CM, Auwaerter PG, Bleeker-Rovers CP. Fever of unknown origin (FUO). *Am J Med*. 2022; 135: 173-178.
- Zenone T. Fever of unknown origin in adults: Evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis*. 2006; 38: 632.

## CAPÍTULO 58

# INFECCIONES EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

FRANCIA MOY, FREDDY DAVID SALAZAR-PÉREZ

### INTRODUCCIÓN

El neutrófilo es un componente clave en la respuesta inmune innata; mediante su transmigración a los tejidos combate microorganismos invasores, de ahí que su alteración en número o función haga al individuo susceptible a infecciones. La neutropenia, se refiere a la disminución absoluta del conteo de neutrófilos por debajo de  $1,5 \times 10^9/L$ . Es una condición bastante común hoy día como consecuencia del tratamiento inmunosupresor y quimioterápico; además, por múltiples condiciones: enfermedades malignas, aplasia medular, enfermedades autoinmunes (LES) y efecto adverso de algunos medicamentos. El riesgo de infección es mayor según el grado de neutropenia: **ligero** con niveles de  $1$  a  $<1,5 \times 10^9/L$ ; **moderado**  $0,5$  a  $<1 \times 10^9/L$ ; **grave** de  $0,2$  a  $<0,5 \times 10^9/L$  y **muy grave** por debajo de  $0,2 \times 10^9/L$  (agranulocitosis). La gravedad depende además del tiempo de duración de la neutropenia y de la enfermedad de base; por ej., la posibilidad de infección sistémica grave es considerablemente mayor en las leucemias agudas; por el contrario, en la neutropenia crónica idiopática, el riesgo de infección es mínimo.

Las enfermedades malignas cursan con otras alteraciones en el sistema de defensa, tales como el deterioro de la quimiotaxis y la fagocitosis, disminución de la actividad bactericida del suero, defecto de la inmunidad mediada por las células macrófago-monocitos, alteraciones de la inmunidad humoral y deterioro de la barrera física contra la infección: piel y mucosas (respiratoria y gastrointestinal). Además, la quimioterapia, la radioterapia y la corticoterapia también contribuyen a la disfunción de los neutrófilos; de manera que no es sorprendente que las infecciones causen alrededor del 75% de las muertes en los pacientes adultos con leucemia o cáncer. Un porcentaje también considerable de mortalidad por causa infecciosa ocurre en pacientes sometidos a tratamiento con inmunosupresores o radiaciones. La sepsis fulminante, CID y falla multiorgánica representan los cuadros clínicos terminales.

En los pacientes neutropénicos las infecciones bacterianas ocupan el 93%, los hongos el 4% y virus y protozoarios el 3%. Las bacterias gramnegativas aerobias, frecuentemente aisladas son: *E. coli*, *Proteus* spp., *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* y *Haemophilus parainfluenzae*. Actualmente se ha visto un incremento de los grampositivos como *Sta-*

*phylococcus aureus* o *epidermidis*, *Streptococcus* (*pneumoniae*, *pyogenes*, *mitis* y  $\alpha$ -*hemolyticus*) y los anaerobios como *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp. y el bacilo grampositivo *Corynebacterium* spp. Los gramnegativos, generalmente son consecuencia de la translocación bacteriana desde el intestino, mientras que los grampositivos se asocian más con el uso de catéteres endovenosos. La mayoría de las infecciones está asociada a la atención de salud, predominantemente en los hospitales; de ahí que un considerable número de los agentes causales tengan altos niveles de resistencia a los antimicrobianos.

Las infecciones fúngicas, aunque mucho menos importantes en frecuencia, se correlacionan con mayores tasas de mortalidad. Las vías de entrada más comunes son la respiratoria (*Aspergillus*, *Cryptococcus*), la endovenosa (a través de venoclisis) y la digestiva (*Candida* spp.). En general predomina *C. albicans* seguida de *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* y *C. kruzei*, aunque cada vez se reportan más casos de *Candida* no *albicans*. Otros hongos aislados en pacientes neutropénicos febriles son *Pneumocystis jiroveci*, *Zygomycetes*, *Fusarium* spp., *Pseudallescheria boydii*, hongos dematiáceos (*Curvularia*, *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Alternaria*, *Exophiala*) y *Trichosporon beigeli*, y en áreas endémicas *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*.

En alrededor de un 30% de los pacientes neutropénicos se logra identificar el foco infeccioso en áreas como: piel (sitios de venopunción), boca (infección periodontal), fosas nasales, senos paranasales, sistema urinario, sistema respiratorio y región perianal. Parece ser que el colon es la fuente principal de contaminación por gérmenes gramnegativos y anaerobios, razón por la cual el uso de antimicrobianos que alcancen gran concentración en este órgano es de gran utilidad.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De acuerdo al grado de neutropenia, estos pacientes podrían no desarrollar una respuesta tisular inflamatoria clásica (dolor, eritema y edema), por cuya razón, una lesión aparentemente “insignificante” es suficiente para sospechar un foco infeccioso. Por ej., puede haber una neumonía sin tos ni expectoración purulenta o sin crepitantes pulmonares; faringitis sin exudado purulento, infección urinaria sin disuria, infección de piel con dolor, pero sin signos de fluctuación y meningitis sin signos meníngeos; sobre todo cuando la neutropenia es inferior a  $0,1 \times 10^9/L$ . Uno de los signos más relevantes de infección es la fiebre mayor de 38 °C, por eso, debe considerarse como la primera posibilidad, aunque deben tenerse presente otras causas de síndrome febril como necrosis tumoral, transfusiones sanguíneas, efecto adverso a quimioterápicos y antibióticos.

Las manifestaciones frecuentes incluyen dolor bucal, odinofagia, irritación perirrectal, síntomas respiratorios superiores e inferiores, abscesos cutáneos y, por supuesto, fiebre. Otros signos son palidez y petequias en la aplasia medular; esplenomegalia y artritis en el síndrome de Felty. La piel es, obviamente, la más relevante para considerar la complicación infecciosa, dentro de la cual se cuentan, desde el punto de vista bacteriano, la celulitis y el *ectima gangrenosum*; esta última, es una lesión eritematosa, redondeada con bula hemorrágica central que se hace necrótica; generalmente es ocasionada por *P. aeruginosa* y se localiza preferentemente en el área anogenital, axilar y las extremidades. En cuanto a infección por hongos, particularmente fungemia, se sospecha si el paciente continua febril por más de 5 días a pesar de recibir antibióticos



adecuados, persistencia o aparición de nuevos infiltrados pulmonares o por el aislamiento de hongos en la angre o secreciones. El edema facial y orofaríngeo orienta a infecciones del tipo *Mucor* y *Aspergillus*. La infección urinaria se demuestra por bacteriuria y urocultivo positivo, las infecciones respiratorias se confirman por radiología y/o microbiología y las infecciones del SNC evidenciadas por alteraciones en el LCR.

## DIAGNÓSTICO

Todos los pacientes deben tener una historia clínica cuidadosa y un examen físico detallado; así como estudios de laboratorio, microbiológicos y de imágenes; el enfoque de la evaluación diagnóstica se resume en los siguientes *items*. Debido a que los síntomas y signos de infección se atenúan por la falta de una reacción inflamatoria clásica, la fiebre puede ser el único signo de infección. Por lo tanto, es importante reconocer que la ausencia de síntomas, signos o hallazgos de laboratorio típicos que sugieran una infección, observada típicamente en pacientes no neutropénicos, no puede utilizarse para excluir la posibilidad de infección. La evaluación debe hacerse con prontitud.

- **Practicar una historia clínica dirigida**, con el objetivo de buscar sitios sospechosos de infección, que permita la detección de hallazgos infecciosos.
- **Se debe hacer un examen físico minucioso**, con énfasis en la piel, cavidad oral, orofaringe, pulmones, abdomen, periné y área perianal; con el fin de detectar sitios sospechosos de infección; además de guiar la selección de cultivos e imágenes. El dolor y/o el eritema pueden indicar una infección y; no se encuentra pus debido a la falta de neutrófilos. El examen del tórax puede ser normal incluso con neumonía; la sensibilidad del abdomen puede sugerir enterocolitis neutropénica. La sensibilidad perianal o hemorroidal puede sugerir una infección por gramnegativos o anaerobios.
- **Hemograma completo y recuento diferencial**. Ayuda a definir la gravedad de la neutropenia. Cuanto menor sea el recuento inicial de neutrófilos, mayor será la probabilidad de infección grave o bacteremia; los recuentos diarios orientan el pronóstico.
- **Creatinina, pruebas de la función hepática y electrólitos**. Definen las condiciones comórbidas y permite la selección y dosis óptimas de los agentes antimicrobianos; además de la monitorización seriada de las toxicidades.
- **Hemocultivos**. Repetirlo tres veces: dos periféricos y otro de catéteres. La fiebre puede ser el único signo de bacteremia; y el diagnóstico microbiológico con susceptibilidad antimicrobiana permite el ajuste del régimen de antibióticos, de ser necesario.
- **Pruebas microbiológicas**. Se deben hacer cultivos de los sitios sospechosos de infección con el objetivo de la detección etiológica. Las coloraciones bacterianas y fúngicas son útiles. Las pruebas para SARS-CoV-2 están indicadas para todos los pacientes durante pandemias.
- **Estudios de imágenes**. Están generalmente recomendados; sobre todo si existen sitios de sospecha (por la historia o el examen físico); estas permiten la detección del foco infeccioso. La TC es generalmente más útil que las radiografías simples; los infiltrados pulmonares pueden no ser evidentes en la radiografía simple durante la neutropenia grave y pueden manifestarse solo después de la recuperación de los neutrófilos. Las paredes intestinales engrosadas por enterocolitis neutropénica, también se observa en la TC.

## TRATAMIENTO

### Principios generales no farmacológicos

1. Lavado estricto de las manos del personal médico, paramédicos y acompañantes del enfermo.
2. Colocación de batas y tapabocas para el personal que labora con el paciente.
3. Baño diario con jabones germicidas, insistir en las regiones anogenitales.
4. Higiene oral cuidadosa.
5. No tomar la temperatura en el recto.

**Terapéutica farmacológica.** La fiebre en un paciente neutropénico debe considerarse una emergencia médica y el diagnóstico debe hacerse rápidamente. Los antibacterianos de amplio espectro deben administrarse lo antes posible (dentro de los 60 minutos posteriores al triaje) y en dosis estrictas, ajustadas para la función renal y/o hepática.

Se han establecido algunos índices que facilitan evaluar el riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes con neutropenia febril; como, por ej., el MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*); el cual consiste en evaluar un grupo de variables para determinar si el enfermo tiene un alto riesgo de complicaciones graves. Una puntuación igual o mayor de 21 es muy favorable para el paciente en cuanto a la mortalidad, ingreso a UCI, insuficiencia renal aguda, falla respiratoria, hipotensión arterial, hemorragias y otras complicaciones. En efecto, el bajo riesgo evaluado por el MASCC tiene una sensibilidad de 71%, una especificidad de 68% y un valor predictivo positivo de 91%. Se asigna un peso determinado a cada uno de los parámetros considerados: inicio de la fiebre en la comunidad: 3; edad <60 años: 2; sin síntomas (o muy leves): 5; presión arterial sistólica >90 mm Hg: 5; no deshidratación: 3; no EBPOC activa: 4; cáncer sólido y sin infección fúngica previa o malignidad hematológica: 4.

Los pacientes con alta puntuación podrían tratarse fuera del hospital y ser elegibles para discontinuación de antibióticos, lo que redundaría en beneficio en cuanto a reducción de riesgo de infecciones nosocomiales y reacciones adversas. Por el contrario, los de baja puntuación (<15) tienen un pobre pronóstico y en consecuencia requieren cuidado estrecho; debe procederse, por lo tanto a su hospitalización y utilizar antibióticos parenterales; la escogencia de un régimen, monoterápico o combinado con aminoglucósidos (gentamicina, amikacina) está sujeto a la gravedad de la infección y posteriormente al tipo de germen aislado.

El objetivo de la terapia empírica es incluir un espectro sobre los patógenos más probables y virulentos que puedan generar rápidamente una infección grave o potencialmente mortal en pacientes neutropénicos. Se aplican los siguientes principios generales:

- Los antibióticos generalmente se administran de manera empírica, pero siempre deben incluir una cobertura adecuada para infecciones sospechadas o conocidas. Incluso cuando se conoce el patógeno, el régimen de antibióticos debe proporcionar una cobertura empírica de amplio espectro por la posibilidad de otros patógenos; a diferencia de la estrategia de tratamiento, adoptada en los huéspedes inmunocompetentes.
- En pacientes de alto riesgo, los antibióticos generalmente deben administrarse por vía intravenosa, en un centro hospitalario.

- La selección inicial de antibióticos debe estar guiada por la historia del paciente, las alergias, los síntomas, los signos, el uso reciente de antibióticos y los datos del cultivo; además, el conocimiento de los patrones de susceptibilidad de los patógenos hospitalarios Institucionales
- Idealmente, los antibióticos deben ser bactericidas.
- La respuesta clínica, los resultados del cultivo y la susceptibilidad deben controlarse de cerca; y la terapia debe ajustarse de manera oportuna en base a esta información.

**Medidas generales.** En los pacientes neutropénicos febriles deben controlarse periódicamente los signos vitales (presión arterial, temperatura y frecuencia (cardíaca y respiratoria); el estado funcional (compromiso clínico del síndrome) y la capacidad de lograr una ingesta oral adecuada, en presencia de mucositis oral o gastrointestinal.

Se debe considerar suspender temporalmente la administración de quimioterapia durante el tratamiento, hasta que el paciente se estabilice. Es importante prestar atención al manejo de líquidos y electrolitos debido a los efectos deshidratantes de la fiebre, los vómitos y/o la diarrea. Debe mantenerse una eliminación de orina de mayor de 0,5 mL/kg/hora.

**Tiempo de administración de antibióticos.** En todos los pacientes neutropénicos febriles, la terapia antibacteriana empírica de amplio espectro debe iniciarse inmediatamente después de que se hayan obtenido los hemocultivos y antes de que se hayan completado otras investigaciones. La terapia antimicrobiana debe administrarse dentro de los 60 minutos posteriores a la presentación. Algunos investigadores han argumentado que la terapia antimicrobiana empírica inicial debe administrarse en los primeros 30 minutos.

**Espectro antimicrobiano.** Aunque las bacterias grampositivas son los patógenos más frecuentes identificados durante los episodios de fiebre en pacientes neutropénicos, es importante ofrecer un espectro amplio contra patógenos gramnegativos, debido a su virulencia y asociación con la sepsis. Además, los organismos gramnegativos continúan causando la mayoría de las infecciones en sitios distintos al del torrente sanguíneo (por ej., sistema respiratorio, tracto biliar, sistema digestivo, sistema urinario y piel). Los médicos deben conocer los datos de **vigilancia microbiológica** actuales de su propia Institución, que pueden variar mucho de un centro a otro y con el tiempo.

Aunque las *bacterias anaerobias* están presentes en abundancia en el tracto gastrointestinal, generalmente no es necesario incluir una cobertura antibiótica anaeróbica específica en el régimen empírico inicial. La bacteremia anaeróbica se produce solo el 3,4% de los pacientes con cáncer; aunque con frecuencia forman parte de las infecciones polimicrobianas en pacientes neutropénicos. La cobertura anaeróbica debe incluirse en los regímenes de pacientes con infecciones, que se sabe o se espera que sean causadas por anaerobios. A medida que aumenta la duración de la neutropenia profunda, el riesgo de *infecciones fúngicas invasivas* (candidiasis y aspergilosis invasiva), se convierte en un reto de estos pacientes.

**Régimen empírico inicial.** La elección de los antibióticos depende de múltiples factores, incluido el grado de inmunodepresión, los antecedentes de uso de antibióticos e infecciones previas, los patrones locales de resistencia a los antibióticos y si un agente es bactericida o no. Cuando se usan betalactámicos, se deben hacer a intervalos y dosificación correctos, para asegurar que las concentraciones del fármaco sean mayores que la concentración inhibitoria

mínima para el patógeno. Ha habido un interés creciente en administrar infusiones prolongadas de betalactámicos para optimizar la farmacodinamia (ya sea una infusión prolongada durante tres o cuatro horas o una infusión continua), en lugar de la dosificación tradicional durante 30 minutos. No se han establecido las indicaciones para el uso de estrategias de infusión prolongada con betalactámicos, pero es razonable administrar infusiones prolongadas en pacientes con neutropenia febril que están gravemente enfermos y/o que tengan un riesgo elevado de bacilos gramnegativos farmacorresistentes. Basado en la literatura y guías publicadas se plantea el siguiente enfoque para la terapia inicial de pacientes neutropénicos:

- Inicio de la monoterapia con un agente betalactámico antipseudomonas, como cefepima, meropenem, imipenem o piperacilina-tazobactam. También se ha demostrado que la monoterapia con ceftazidima es eficaz y sigue utilizándose en algunos centros oncológicos con bajas tasas de resistencia. Sin embargo, generalmente se evita la monoterapia con ceftazidima debido al aumento de las tasas de resistencia entre las bacterias gramnegativas y su actividad limitada contra las bacterias grampositivas, como los estreptococos, en comparación con las alternativas más nuevas. La monoterapia con ceftazidima no debe usarse cuando existe la posibilidad de una infección por grampositivos, como la causada por estreptococos del grupo viridans en pacientes con mucositis grave. La dosificación de estos agentes para pacientes con función renal normal, utilizan la dosificación tradicional:
  - Cefepime: 2 g IV cada ocho horas.
  - Meropenem: 1 g IV cada ocho horas.
  - Imipenem: 500 mg IV cada seis horas.
  - Piperacilina-tazobactam: 4,5 g IV cada seis a ocho horas. Si es preocupante una infección por *Pseudomonas* (particularmente en aquellos que están gravemente enfermos o no estaban recibiendo profilaxis con fluoroquinolonas en el momento del inicio de la enfermedad), se debe administrar 4,5 g IV cada seis horas.
  - Ceftazidima: 2 g IV cada ocho horas.

Como se señaló anteriormente, se pueden usar infusiones prolongadas de betalactámicos en lugar de la dosificación tradicional cuando se considere que la optimización de la farmacodinámica es importante.

- Se pueden agregar otros antibióticos (por ej., aminoglucósidos, fluoroquinolonas y/o vancomicina) al régimen inicial en pacientes con complicaciones; por ej., hipotensión arterial y/o cambios del estado mental y somnolencia), hallazgos focales (por ej., neumonía o celulitis) o si se sospecha o se prueba la resistencia a los antimicrobianos.
- La vancomicina (u otros agentes contra cocos grampositivos) no se recomienda como parte estándar del régimen inicial, pero debe agregarse en ciertos pacientes, como aquellos con sospecha de infección relacionada con el catéter, infección de piel o tejidos blandos, neumonía grave o inestabilidad hemodinámica.
- Se deben considerar modificaciones al régimen inicial para pacientes con riesgo de infección por microorganismos resistentes a los antibióticos, pacientes clínicamente inestables y con hemocultivos positivos que sugieran una infección resistente. Los factores de riesgo de infecciones causadas por bacterias resistentes incluyen infección previa o colonización por microorganismos y/o tratamiento en un hospital con altas tasas de resistencia.

- Además, se sugiere que se incluya la cobertura anaeróbica si hay evidencia de mucositis necrosante, sinusitis, celulitis periodontal, celulitis perirectal, infección intraabdominal (incluida la enterocolitis neutropénica o tiflitis), infección pélvica o bacteremia anaeróbica.
- Se debe agregar un agente antimicótico empírico después de cuatro a siete días en pacientes neutropénicos de alto riesgo que se espera que tengan una duración total de neutropenia mayor 7 días, con fiebre persistente o recurrente y en quienes la reevaluación no arroje una causa específica. El fundamento de este enfoque es que en los primeros estudios se ha encontrado una infección micótica no diagnosticada en muchos pacientes que han muerto durante una neutropenia prolongada. La incidencia de infecciones fúngicas (especialmente las causadas por *Candida* o *Aspergillus* spp.) aumenta después de que los pacientes han experimentado más de siete días de neutropenia febril persistente.

Las pautas de 2010 de la IDSA para la terapia antifúngica empírica recomiendan Los antimicóticos: anfoterina B 1 mg/kg IV; complejo de anfotericina B liposomal 3 mg/kg IV; voriconazol 6 mg/kg VO c/12 h (2 dosis), luego 4 mg/kg; posaconazol 200 mg VO c/6h por 7 días, luego 400 mg c/12h; itraconazol 200 mg IV c/12h por 2 días, luego 200 mg VO c/24h por 7 días y finalmente 400 mg c/24h; caspofungina 70 mg IV una dosis, luego 50 mg c/12h; anidulafungina 200 mg IV por una dosis, luego 100 mg c/24h y por último, micafungina 100-150 mg IV c/24h.

**Profilaxis.** Muchos autores han tratado de determinar si la administración de agentes antibacterianos profilácticos tiene un efecto beneficioso sobre los resultados clínicos. Las fluoroquinolonas, levofloxacino (500 o 750 mg VO diaria) y ciprofloxacino (500 a 750 mg VO c/12 h), se han estudiado extensamente; la levofloxacino es útil en pacientes con mayor riesgo de infección por estreptococos del grupo viridans relacionada con mucositis oral. Los resultados han suscitado preocupación por la toxicidad y la resistencia a los antimicrobianos. En las Instituciones que utilizan profilaxis con fluoroquinolonas, se debe hacer un seguimiento sistemático de la prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas entre los bacilos gramnegativos. Con base a los datos disponibles, sugerimos la profilaxis con fluoroquinolonas para pacientes neutropénicos de alto riesgo (enfermos que se prevé, tengan un recuento absoluto de neutrófilos  $<500 \times 10^9/L$  por mayor de 7 días) y que no tienen una contraindicación para recibir una fluoroquinolona.

**Otros tratamientos para neutropenia.** Dependen de la causa que origina la neutropenia, por ej., el uso de corticoesteroides o inmunosupresores en casos de enfermedad inmunológica, vitaminas en los estados de deficiencia de estas y agentes quelantes en presencia de intoxicación por metales pesados. Los *factores estimulantes de crecimiento* de la serie mieloide, específicamente de granulocitos (G-CSF) o, de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), utilizados como profilácticos, pueden acortar la duración de la neutropenia en pacientes con alto riesgo de neutropenia febril. Tienen además indicación terapéutica en la neutropenia aguda febril y en casos de neutropenia crónica grave. La **transfusión de granulocitos**, quizás tenga alguna utilidad en sepsis neonatal, y podría emplearse como último recurso en situaciones desesperadas, aunque está en desuso.

## Bibliografía

Ahn S, Lee YS. Predictive factors for poor prognosis febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24(4): 376-80.

COVID-19: a MASCC position paper. *Support Care Cancer.* 2021 Feb; 29(2): 1129-1138.

- Cullen M, Bajjal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *British J Cancer*. 2009; 101 Suppl 1: S11-4.
- Daenen S, Snowden JA, Postma MJ. Mixed treatment comparison of prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients receiving therapy for haematologic malignancies: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(1): 1-11.
- Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology, clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013; 31(6): 794-810.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(4): 427-31.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15; 52(4): e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073..
- Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile neutropenia in acute leukemia. *Epidemiology, Etiology, pathophysiology and treatment*. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020 Jan 1; 12(1): e2020009.
- Kelly S, Wheatley D. Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors. *Br J Cancer*. 2009; 101 Suppl 1: S6-10.
- Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy-EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol*. 2013; 31(9): 1149-56.
- Ko BS, Ahn S, Lee YS, et al. Impact of time to antibiotics on outcomes of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2015; 23: 2799-804.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2018. <http://www.nccn.org> (Accessed on August 01, 2018).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology, Myeloid Growth Factors v 1. 2011. Available at <http://www.nccn.org>. Pechlivanoglou P, Le HH.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm) (Accessed on December 08, 2020).
- Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24 Suppl 2: S53-570.
- Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 3799-803.
- Rivas-Ruiz R, Villasis-Keever M, Miranda-Novales G, et al. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropenic event. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3: CD009031.
- Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 3043-3054.
- Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1443-1453.
- Verlinden A, Mikulska M, Knelange NS, Averbuch D, Styczynski J; Infectious Diseases Working Party (IDWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT). Current antimicrobial practice in febrile neutropenia across Europe and Asia: the EBMT Infectious Disease Working Party survey. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Aug; 55(8): 1588-1594.

## CAPÍTULO 59

# ESTADO DE CHOQUE (*SHOCK*)

MAGALY QUIÑONES, DAVID A. FORERO-PEÑA, FHABIÁN S. CARRIÓN-NESSI,  
RAFAEL NAPOLEÓN GUEVARA

### INTRODUCCIÓN

El estado de *shock*, desde el punto de vista fisiopatológico, se caracteriza por vasoconstricción de las arteriolas precapilares y vénulas poscapilares con pérdida de la capacidad cardiocirculatoria para la entrega de oxígeno y requerimientos metabólicos a los tejidos, elementos esenciales para la estructura y función celular. El resultado final es una perfusión inadecuada del tejido con hipoxia y acidosis tisular, que comprometen la vida del paciente. Los síntomas generalmente están condicionados a la patología desencadenante, la hipoperfusión de tejidos y órganos y, la hipotensión arterial. Los signos resultan del deterioro de la irrigación sanguínea tisular:

1. **Hipoperfusión de tejidos periféricos.** El paciente presenta piel fría, pálida, húmeda y viscosa, con llenado capilar lento, piloerección, moteado cutáneo y cianosis.
2. **Hipoperfusión renal.** Genera oliguria con diuresis menor de 30 mL por hora.
3. **Hipoperfusión coronaria.** Ocasiona arritmias y trastornos de la contractilidad del miocardio, elementos que, de hecho, conducen a una disfunción cardíaca.
4. **Hipotensión arterial sistólica** < de 90 mm Hg, hipotermia, disminución de la presión venosa central e ictericia.

Es importante diferenciar la hipotensión arterial y los signos de bajo gasto cardíaco del *shock* con la insuficiencia cardíaca crónica terminal; obviamente, esta se caracteriza por cardiomegalia, tercer ruido cardíaco, crepitantes pulmonares y edema de los miembros inferiores.

Se deben solicitar un hemograma completo, gases arteriales, electrolitos séricos, pruebas hepáticas (bilirrubina, AST, ALT y CK, biomarcadores (procalcitonina) y reactantes de fase aguda (PCR y VSG), radiografía de tórax y TC según la orientación clínica del paciente. En los cuadros sépticos, antes de iniciar el tratamiento con antibióticos se deben tomar dos o tres hemocultivos (idealmente cuando el paciente presente escalofríos o fiebre, en sitios diferentes, con intervalos de media hora entre ellos); además, otros cultivos (orina, esputo, punta de catéteres, secreciones de heridas y, vaginal, si existe la sospecha de infección pélvica) y tinción de Gram en todas estas muestras.

Es indispensable confirmar el estado de *shock* y buscar rápidamente sus causas para el inicio inmediato del tratamiento específico. Evaluar las variables fisiológicas como tempera-



tura, frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial, gasto urinario y saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>).

Se deben tomar las siguientes medidas generales:

1. Instalación de un buen acceso venoso del mayor diámetro posible y una longitud no mayor de 15 cm para garantizar la administración de grandes volúmenes de líquidos en pocos minutos.
2. Mantener la presión venosa central entre 8-12 cm de H<sub>2</sub>O.
3. Llevar la presión arterial media por encima de 65 mm Hg.
4. Lograr un gasto urinario  $\geq$  de 0,5 mL/kg/h.
5. Administrar oxígeno. Con máscara a 5-6 L/min para mantener la PaO<sub>2</sub> por encima de 90 mm Hg; SaO<sub>2</sub> arterial  $>90$  y saturación de oxígeno venoso central (vena cava superior)  $>70\%$ . De no haber mejoría se debe iniciar la asistencia ventilatoria mecánica, útil además para evitar la aspiración bronquial de contenido gástrico, particularmente en pacientes en estado de coma. Esto permite conseguir niveles adecuados de oxigenación arterial y disminuir el consumo de oxígeno por parte de los músculos respiratorios.
6. Valorar y tratar las alteraciones electrolíticas y el equilibrio ácido-base, particularmente la acidosis metabólica.
8. Llevar el balance de líquidos administrados y eliminados.
9. Prevenir la hemorragia digestiva con inhibidores de la bomba de protones.

Dado que el *shock* es un cuadro clínico multifactorial y siempre secundario a una patología determinada, se ha establecido una clasificación clínico-etiológica para los *shocks* hipovolémico, séptico, cardiogénico, y debidos a otras causas (anafiláctico, neurogénico, insuficiencia suprarrenal aguda, sección medular y medicamentos como nitroprusiato de sodio, barbitúricos y anestésicos).

## **SHOCK HIPOVOLÉMICO**

El *shock* hipovolémico consiste en un conjunto de signos y síntomas que son producidos por la disminución del gasto cardíaco debido a una pérdida del volumen sanguíneo y plasmático, que lleva a la hipoperfusión y puede provocar disfunción celular y muerte. Se presenta en caso de deshidratación grave, hemorragias, quemaduras (pérdida de plasma), diarreas acentuadas, vómitos, fracturas múltiples, poliuria, estado hiperosmolar y cetoacidosis, generalmente diabética. Ocurre una disminución del volumen intravascular por pérdidas de líquidos o por la presencia de un tercer espacio (intersticial o secuestro). Inicialmente hay una vasoconstricción compensadora que transitoriamente puede mantener la presión arterial en valores aceptables. Pérdidas mayores del 15% del volumen circulante y, no adecuadamente reemplazadas generan hipotensión arterial, incremento de la resistencia vascular periférica y colapso del lecho capilar y venoso. Esto conduce a la hipoxia tisular con daño grave de órganos vitales, principalmente insuficiencia renal aguda.

Es imprescindible reconocer si hay o no una hipovolemia importante. Una prueba bastante útil (si las condiciones del paciente lo permiten), consiste en tomar el pulso y la presión arterial

en supino y luego, sentado. Un aumento de la frecuencia del pulso de 10 a 20 pulsaciones por minuto y una disminución de la presión arterial mayor de 10 mm Hg orientan al diagnóstico. En estos pacientes hay igualmente una disminución importante de la presión venosa central (PVC) y de la presión en cuña de la arteria pulmonar (PCAP).

## TRATAMIENTO

Se debe iniciar la restauración rápida del volumen perdido con cristaloides (solución salina al 0,9% o Ringer lactato); el objetivo es preservar la presión arterial, las funciones mentales y el volumen urinario; siempre bajo el control de la PVC. La solución que se debe usar y la cantidad, en todo caso dependen de las pérdidas específicas del paciente: sangre en hemorragias (mantener el hematocrito por encima de 30%), solución salina en diarreas, vómitos y otras pérdidas hidrosalinas y plasma en quemaduras (después de 24 horas del accidente). En líneas generales, se recomienda la reanimación vigorosa con solución Ringer lactato 200-500 mL/h para mantener una PAM efectiva ( $\geq 75$  mm Hg) y un diuresis  $>0,5$  mL/kg/h). El paciente que persista hipotenso y taquicárdico requiere la administración de bolos extras para el control más rápido: 20 mL/kg (durante 2 horas) seguido de 3 mL/kg/h. Generalmente se requieren más de 6 litros en las primeras 24 horas para disminuir los niveles de BUN. Los pacientes que ameriten una resucitación moderada requieren Ringer lactato 10 mL/kg en bolo seguido de 3 mL/kg/h y, en caso de hipovolemia moderada no se administran bolos, sino Ringer lactato 1,5 mL/kg/h. En líneas generales, la reanimación con líquidos se ajusta de acuerdo al estado clínico y la evolución del paciente. En caso de requerir grandes cantidades de cristaloides se recomiendan los expansores del plasma o coloides como la albúmina, que aumentan la presión oncótica intravascular. Los vasopresores no se emplean ordinariamente, a no ser que exista un estado de *shock* grave establecido, refractario a las medidas generales.

## SEPSIS SHOCK SÉPTICO

En 2017 se calcularon 49 millones de pacientes y 11 millones de muertes por sepsis en el mundo, que representaron el 20% de todas las causas de muerte de forma global. A pesar de un descenso global de la incidencia de la sepsis, hubo 60 millones de casos en 1990 y 49 millones en 2017. Se desconoce la incidencia mundial exacta de la sepsis y faltan registros sobre la enfermedad, especialmente en los países de bajos ingresos; sin embargo, las extrapolaciones de los datos poblacionales de los países de ingreso alto sugieren una cifra de 30 millones de casos de sepsis al año en todo el mundo, con 6 millones de muertes estimadas. Un estudio en Brasil 2010 demostró que la disfunción orgánica asociada a la infección estaba relacionada con el 22% de todas las muertes; y en las unidades de cuidados intensivos brasileñas, la prevalencia de la sepsis es del 30% y la tasa de mortalidad hospitalaria del 55%. Estudios en Colombia y Argentina también informaron tasas de mortalidad por *shock* séptico del 46% y 51%, respectivamente. Las razones de esta importante carga de sepsis incluyen áreas con un suministro inadecuado de agua potable, escaso saneamiento ambiental, nutrición y vacunación inadecuada, escaso acceso a los cuidados intensivos y una mayor incidencia de infecciones asociadas a la atención primaria.

Aunque la sepsis adquirida en la comunidad es la más frecuente, la infección hospitalaria es más letal. En la mayoría de los pacientes con sepsis adquirida en la comunidad, la progresión es insidiosa, el diagnóstico se dificulta y el pronóstico depende de la administración empírica-temprana de antimicrobianos y el control eficaz del foco infeccioso. El sitio más frecuente de infección es el pulmón, seguido por la intraabdominal, tracto urinario y los catéteres intravenosos. La sepsis por bacterias gramnegativas es la más frecuente, seguida por grampositivos, hongos, virus y parásitos. La procalcitonina, pueden servir de apoyo para tomar decisiones sobre el uso de antibióticos, identificar los pacientes con una baja probabilidad de infección grave y, puede orientar el lapso para suspender el antibiótico.

La palabra *sepsis* proviene del griego «*sipsis*» que significa putrefacción. Anteriormente, la definición de sepsis era confusa, ya que se usaban los términos *infección grave*, *sepsis*, *septicemia* y *bacteriemia* como sinónimos. En 1991, el Consenso del Colegio Americano de Médicos de Tórax y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos definieron la sepsis como “presencia en un huésped infectado con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS (siglas en inglés)”; y a la sepsis complicada, con disfunción multiorgánica se denominó *sepsis grave*, que podía progresar al *shock séptico*, definido como “hipotensión inducida por el proceso séptico y que persiste a pesar de una adecuada resucitación con líquidos”. Desde el 2016 existe la definición de sepsis como un “síndrome de disfunción orgánica, potencialmente mortal, causado por una respuesta desregulada del huésped a la infección”. En los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, la disfunción multiorgánica y la muerte por sepsis, se incluyen las comorbilidades, factores genéticos/epigenéticos del huésped y los relacionados con el patógeno. Además, en países de ingreso bajo, se incluye la escasa atención en unidades de cuidados intensivos, acceso a fluidoterapia, antimicrobianos y la atención mal aplicada en la fase avanzada.

La mayoría de los **factores de riesgo**, descritos para el desarrollo de sepsis se centran en las características del paciente ante la infección.

1. **Predisposición del huésped.** Como ocurre en la desregulación del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , el polimorfismo del receptor tipo Toll, edades extremas, exposición a epidemias, inmunosupresión genética o adquirida y desregulación inmunitaria, por ej., VIH/sida, cáncer, desnutrición, medicamentos inmunosupresores, diabetes mellitus, abuso de alcohol, catéteres permanentes y alteración de la barrera cutánea.
2. **Infección primaria del torrente sanguíneo:** catéteres permanentes, nutrición parenteral.
3. **Infección respiratoria:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica, intubación prolongada, broncoaspiración cirugía torácica, abdominal u ortopédica reciente.
4. **Infección del tracto urinario:** sexo femenino, sonda vesical permanente, inadecuada movilidad (por ej., en residentes de albergues de ancianos).

Los principales patógenos aislados del torrente sanguíneo (bacteriemia) en la sepsis son: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, enterococos, estreptococos y estafilococos coagulasa-negativos. El 65% de los pacientes tienen al menos un cultivo microbiológico positivo; las bacterias gramnegativas son las más comunes (67%), como *Klebsiella*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Enterobacteraceae*, *Proteus*, *Stenotrophomonas*, *Serratia* y *Acinetobacter*. Las bacterias grampositivas (37%), *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *Enterococcus*. Además, hongos;

*Candida* y *Aspergillus* (16%). La infección por patógenos multirresistentes en las unidades de cuidados intensivos incluyen: enterococo resistente a la vancomicina; *Klebsiella* resistente a los  $\beta$ -lactámicos y *Acinetobacter* a los carbapenémicos); estas se asocian independientemente con un mayor riesgo de mortalidad.

En la **patogenia de la sepsis**, se describe que las células inmunitarias, como los leucocitos y otras (parenquimatosas, epiteliales y endoteliales), participan en la respuesta inmunitaria local y temprana contra los microorganismos. Estas células detectan los patógenos a través de *receptores de reconocimiento* celular de varios tipos: los Toll, los que organizan la oligomerización de unión a nucleótidos (su activación conduce a la formación de *inflamomas*), los genes inducibles por ácido retinoico y los receptores de lectina tipo C. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el sistema inmunitario innato es eficiente en la respuesta protectora a las infecciones; la eliminación del patógeno se logra mediante una serie de reacciones proinflamatorias como: liberación de citocinas y quimiocinas, reclutamiento de fagocitos y la activación local de los sistemas del complemento y la coagulación; todo esto lleva a una homeostasis mediada por mecanismos compensatorios, cuyo objetivo es frenar la inflamación inicial y evitar los daños tisulares.

La **respuesta del huésped en la sepsis** se caracteriza por una inflamación excesiva y supresión inmunitaria simultánea. La inflamación está mediada por liberación de mediadores proinflamatorios que activan el sistema de la coagulación, el complemento y el endotelio vascular; estos liberan patrones moleculares asociados al catabolismo, daño y disfunción de órganos; además, la sepsis suprime el sistema inmunitario adaptativo e innato, que genera apoptosis de los linfocitos T y B y las células dendríticas. El agotamiento de los linfocitos T, la expansión de las poblaciones de linfocitos T reguladores, de células supresoras derivadas de las células mieloides y la reprogramación de las células presentadoras de antígenos conduce a una reducción de la expresión del antígeno de leucocitos humano DR y a una menor capacidad de producir citocinas proinflamatorias. Todo esto conlleva a cuatro alteraciones principales de la sepsis, llamadas “Los cuatro jinetes del apocalipsis séptico”.

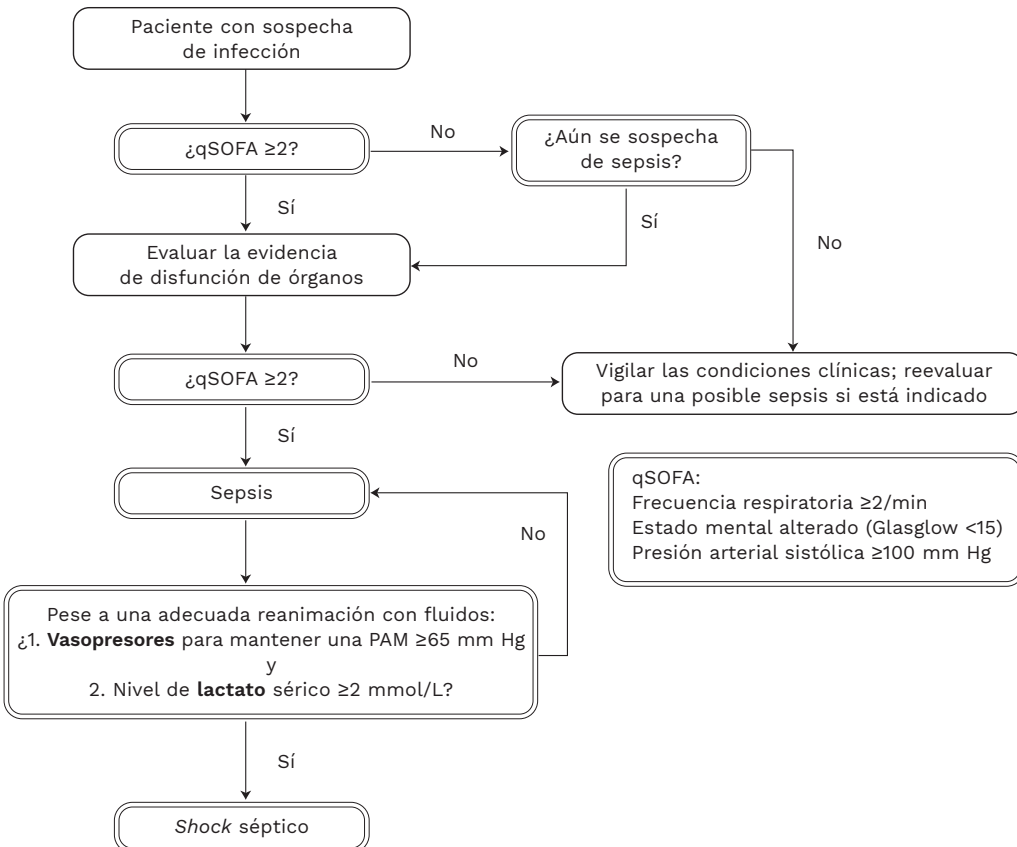
1. **Disfunción endotelial.** La activación endotelial generalizada aumenta la expresión de adhesinas leucocitarias y la trans migración de leucocitos a los tejidos. La permeabilidad del endotelio, origina edema pulmonar intersticial e incrementa la translocación bacteriana en el intestino.
2. **Coagulopatía.** El daño endotelial reduce la función protectora de la vía natural de la proteína C anticoagulante y convierte el endotelio en una superficie protrombótica; igualmente, los productos de las bacterias grampositivas pueden activar directamente el sistema de coagulación de contacto. Además, los productos microbianos y las citocinas proinflamatorias activan el factor tisular, el principal iniciador de la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. Este estado protrombótico puede conducir a la obstrucción de la microvasculatura, y dar lugar a la coagulación intravascular diseminada.
3. **Disfunción celular.** Esta alteración va acompañada de numerosos cambios metabólicos, en particular al aumento del catabolismo, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia. Una reducción generalizada del gasto energético de las células sugiere algún tipo de “proceso similar a la hibernación”.

**4. Disfunción cardiovascular.** Los pacientes con sepsis tienen la resistencia vascular periférica disminuida y el gasto cardíaco aumentado; es el llamado “estado hiperdinámico” de la sepsis. El gasto cardíaco se mantiene a expensas de la dilatación del ventrículo izquierdo, con una fracción de eyección y un volumen sistólico del ventrículo izquierdo reducidos; estos cambios conducen a la hipotensión que caracteriza al *shock séptico*. La reducción de la resistencia vascular periférica es mediada por la producción excesiva de óxido nítrico (vasodilatador), difícil de corregir con vasopresores. La mala perfusión tisular es la causa del aumento de lactato observado en el *shock séptico*.

## DIAGNÓSTICO

La sepsis se define como una disfunción orgánica grave causada por una respuesta inadecuada o desregulada del huésped a la infección. Para identificar pacientes adultos con sospecha de disfunción orgánica por infección grave, **Sepsis-3** ha propuesto como criterio operativo de cabecera de la sepsis, una puntuación  $\geq 2$  puntos. La **Evaluación Secuencial de Falla Orgánica rápida (SOFA rápida)** o *quick-SOFA* incluye el estado mental alterado, presión arterial sistólica  $\leq 100$  mm Hg y frecuencia respiratoria  $\geq 22$  respiraciones/min (**FIG. 45 y TABLA 82**).

**FIG. 45.** Definición de los criterios clínicos de sepsis y shock séptico. qSOFA. (Adaptado de Gavelli y col. 2021).



**TABLA 82.** Puntuación SOFA. Según Sepsis-3. Una puntuación SOFA  $\geq 2$  en un paciente con sospecha de infección es diagnóstico de sepsis.

| Sistema/órganos                                 | SOFA 0          | SOFA 1    | SOFA 2  | SOFA 3   | SOFA 4   |
|---|-----------------|-----------|---|--|--|
| Respiratorio<br>( $pO_2/FiO_2$ , mm Hg)         | $\geq 400$      | <400      | <300  | <200 con ventilación mecánica  | <100 con ventilación mecánica                                      |
| Hemograma<br>(plaquetas $10^9/L$ )              | $\geq 150$      | <150      | <100  | <50  | <20  |
| Hígado (bilirrubina, mg/dL)                     | 1,2             | 1,2–1,9   | 2,0–5,9   | 6,0–11,9   | $\geq 12,0$  |
| Cardiovascular<br>PAM                           | $\geq 70$ mm Hg | <70 mm Hg | Dopamina <5 <sup>a</sup> ;<br>o cualquier dosis de dobutamina | Dopamina <5,1–15; o adrenalina $\leq 0,1$ ; o noradrenalina $\leq 0,1^a$ | Dopamina >15; o adrenalina >0,1; o noradrenalina >0,1 <sup>a</sup> |
| Neurológico<br>(escala de Glasgow)              | 15              | 13–14     | 10–12   | 6–9  | <6   |
| Renal<br>Creatinina mg/dL;<br>o diuresis, mL/d) | <1,2            | 1,2–1,9   | 2,0–3,4   | 3,5–4,9<br>o diuresis <500   | $\geq 5,0$<br>o diuresis <200                                      |

<sup>a</sup> Las dosis de catecolaminas se informan en  $\mu g/kg/min$  durante al menos una hora. SOFA: Evaluación Secuencial del Fallo Orgánico;  $pO_2$ : presión parcial de oxígeno;  $FiO_2$ : fracción inspirada de oxígeno; PAM: presión arterial media. Adaptado de Salomão y col. 2019.

## TRATAMIENTO

La sepsis se debe manejar como una emergencia médica; el diagnóstico temprano y el tratamiento inmediato, la reanimación inicial con líquidos mientras se busca el control de la fuente infecciosa, mejoran los resultados. La sepsis requiere el uso de fármacos vasopresores para mantener la presión arterial media  $\geq 65$  mm Hg y lactato <2 mmol/L (18 mg/dL); además de una adecuada reposición de volumen. El *tiempo cero* o *tiempo de presentación* se define como la anotación más temprana de sepsis o *shock* séptico en la historia clínica y el “paquete de hora 1”, expresa el comienzo de la reanimación inmediata. Al lado de la cama de estos pacientes se debe comenzar el tratamiento, particularmente si existe hipotensión, obtener sangre para hemocultivos y medir el lactato; administrar líquidos e iniciar los antimicrobianos. Los pacientes que reciben “el paquete de hora 1” y la consulta inmediata con un equipo multidisciplinario, se asocia con una reducción del 40% de mortalidad hospitalaria. Se debe tener la siguiente secuencia.

- 1. Lactato sérico.** Es una medida indirecta de la perfusión tisular; aumentos >2 mmol/L representan hipoperfusión e hipoxia tisular por glucólisis anaerobia, impulsada por la estimulación  $\beta$ -adrenérgica. Debe repetirse a las cuatro horas para guiar la reanimación.
- 2. Hemocultivos.** Tomarlos antes de usar los antibióticos; recordar que la **esterilización de los hemocultivos ocurre a los pocos minutos** de la primera dosis de un antimicrobiano.

Incluir hemocultivos apropiados para aerobios y anaerobios; sin embargo, ante la dificultad de obtenerlos, muchas veces es necesario iniciar el uso de antibióticos.

3. **Antimicrobianos de amplio espectro.** La terapia empírica con uno o más antibióticos de amplio espectro debe iniciarse de inmediato para los pacientes que presentan sepsis o *shock* séptico. Sin embargo, deben reducirse (desescalar) o cambiarse una vez que se han identificado los patógenos y su sensibilidad o, suspenderse si no existe infección.
4. **Líquidos intravenosos.** La reanimación inmediata con líquidos es crucial para reestablecer la perfusión tisular inducida por el *shock*. El empleo de líquidos debe comenzar inmediatamente después de reconocer al paciente con sepsis, hipotensión arterial y lactato elevado. Debe administrarse un mínimo de 30 mL/kg de solución cristalinoide intravenoso en tres horas; luego, se requiere una evaluación continua y un balance hídrico estricto.
5. **Vasopresores.** Es imprescindible la restauración urgente de la presión de perfusión adecuada de órganos vitales. Si la presión arterial no se restablece después de la reanimación inicial con líquidos, se debe comenzar de inmediato los vasopresores con el objetivo de mantener una presión arterial media  $\geq 65$  mm Hg. Es necesario conocer los efectos farmacológicos de los vasopresores y la selección combinada de inotrópicos/vasopresores en el *shock* séptico.

## Tratamiento con antimicrobianos

Se deben usar dosis ideales para evitar concentraciones subterapéuticas o efectos adversos por sobredosificación. En la sepsis se requiere iniciar una dosis de carga para “llenar” un volumen de distribución superior al habitual, aproximadamente 1,5 veces de la dosis estándar. Como usualmente, se desconoce el microorganismo, la terapia empírica se inicia en base al probable origen de la infección, su procedencia (adquirida en la comunidad o en instituciones de cuidados de salud), los factores de riesgo de cada individuo y la presencia de patógenos multirresistentes.

1. **Terapia empírica inicial para neumonías adquiridas en la comunidad, en el hospital y ventilación artificial.** El tratamiento empírico para estos pacientes sépticos debe incluir al menos dos antimicrobianos de amplio espectro y contra patógenos multirresistentes; seguido de la desescalada si estos patógenos no se aíslan en el cultivo. Los factores de riesgo, para colonización o infección por *S. aureus* resistente a la meticilina, incluyen la exposición previa a los antibióticos en los últimos tres meses, la admisión a unidades de cuidados intensivos, cirugía, uso de catéteres venosos centrales, colonización o infección previa por *S. aureus* resistente a la meticilina e incluso la exposición de un paciente colonizado. En relación a *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, los factores de riesgo incluyen el uso previo de antibióticos (principalmente carbapenémicos y fluoroquinolonas), permanencia hospitalaria y la colonización previa o infección por *P. aeruginosa*. Siempre se debe tener en cuenta los datos microbiológicos de la región.
2. **Terapia empírica inicial para infección intraabdominal complicada.** Esta infección suele ser polimicrobiana, con presencia de bacterias gramnegativas, anaerobios y enterococos. El tratamiento empírico inicial debe incluir un betalactámico/inhibidor de la betalactamasa o un carbapenémico y, cubrir adicionalmente *Candida* spp., También incluye drenaje percutáneo o quirúrgico; que además sirve para obtener material para tinción de Gram y el cultivo.



3. **Terapia empírica inicial para la bacteriemia.** El tratamiento empírico se comienza por las características sindromáticas del paciente antes de tener un hemocultivo positivo; seguidamente se modifica al conocer la tinción de Gram y la identidad del patógeno. Actualmente esta ventana se hace en un tiempo más corto por el advenimiento de pruebas microbiológicas rápidas. Sin embargo, la elección del tratamiento se debe basar en los factores de riesgo individuales del paciente para patógenos específicos y en la microbiología local, y debe hacerse con el objetivo de cubrir el agente etiológico, al menos el 90% de las veces.
4. **Terapia empírica inicial para la sepsis fúngica.** Esta infección representa el 5% de los casos de sepsis; se debe con mayor frecuencia a *Candida* spp. y debe hacerse mediante puntuaciones de predicción, datos epidemiológicos, hallazgos microbiológicos y biomarcadores. Los factores de riesgo se solapan con las otras causas de sepsis en la unidad de cuidados intensivos. El tratamiento empírico suele ser necesario y se prefieren las equinocandinas para *Candida*, con la salvedad, que algunas cepas son resistentes.

Las **medidas de prevención de la sepsis**, incluye el control de las infecciones, la higiene del ambiente y el lavado de manos; además deben ir acompañadas de un diagnóstico precoz, atención médica adecuada, medicamentos seguros y acceso a vacunas. La OMS exhorta a la comunidad mundial a tomar las siguientes medidas.

- Mejorar los estudios, que estos sean robustos y la compilación de datos de calidad; especialmente en los países de ingreso bajo.
- Impulsar la financiación y capacidad de investigación, para recopilar datos epidemiológicos sobre la verdadera carga socioeconómica de la sepsis.
- Mejorar los sistemas de vigilancia epidemiológica. Empezar por el nivel de atención primaria, en particular medidas viables que se ajusten a la Clasificación Internacional de Enfermedades, aprovechar los programas existentes y las redes contra determinadas enfermedades.
- Elaborar medios diagnóstico rápidos, asequibles y adecuados; especialmente para la atención primaria y secundaria, con el fin de mejorar la identificación, vigilancia, prevención y el tratamiento de la sepsis.
- Colaborar con los Trabajadores sanitarios y las comunidades y, ofrecerles mejor formación, para que no se subestime el riesgo de las infecciones que pueden evolucionar hacia una sepsis, y buscar la pronta atención con el fin de evitar complicaciones clínicas y la propagación de epidemias.

## **SHOCK CARDIOGÉNICO**

El *shock* cardiogénico se debe a una disfunción cardíaca grave y es la causa más común de muerte en pacientes con infarto agudo del miocardio (40% al 50%). El infarto extenso del ventrículo izquierdo y su consecuente disfunción ventricular representa el 80% de los pacientes. En menor proporción está la perforación del tabique ventricular, ruptura de músculos papilares, insuficiencia cardíaca crónica terminal, miocardiopatías dilatadas, estenosis aórtica grave, obstrucción del flujo sanguíneo (mixomas y trombos auriculares), insuficiencia o estenosis mitral, arritmias cardíacas, embolismo pulmonar masivo, taponamiento cardíaco, hipertensión pulmonar grave, coartación de la aorta, poscirugía cardíaca y el neumotórax hipertensivo. Es importante la identificación precoz de la causa del shock cardiogénico con el acrónimo *CHAMPIT* (C: síndrome

coronario agudo, **H**: emergencia hipertensiva, **A**: arritmias, **M**: causa mecánica, **P**: embolia pulmonar, **I**: infecciones, **T**: taponamiento). Los criterios establecidos para su diagnóstico son:

1. Presión arterial sistólica <90 mm Hg o una presión arterial media menor de 65 mm Hg durante 30 minutos, o que requiera el uso de fármacos vasopresores para mantener la presión arterial sistólica >90 mm Hg.
2. Congestión pulmonar o aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo.
3. Signos de hipoperfusión periférica de órganos, que incluye: alteración del estado de consciencia, oliguria y aumento del lactato sérico.

El diagnóstico puede ser basado, inclusive con criterios clínicos de hipoperfusión, prescindiendo del monitoreo hemodinámico, como son: extremidades frías, *livedo reticularis*, tiempo de reperfusión capilar prolongado, oliguria (menos de 0,5 mL/kg/h), confusión, agitación, trastorno de la consciencia, hipotensión con presión diferencial disminuida y taquicardia. En casos graves es importante evaluar el índice cardíaco, la presión en cuña de la arteria pulmonar y la respuesta al tratamiento. El *shock* cardiogénico se caracteriza por un gasto cardíaco bajo (<2,2 L/min/m<sup>2</sup> de superficie corporal), presión capilar pulmonar >18 mm Hg y presencia de signos de hipoperfusión tisular, a pesar de un adecuado volumen intravascular. Se manifiesta por una presión arterial sistólica <90 mm Hg, que no responde a la administración de líquidos y amerita el uso de fármacos inotrópicos y vasoactivos por más de una hora para mantener la presión arterial sistólica >90 mm Hg. El gasto cardíaco bajo ocasiona taquicardia, aumento de la presión al final de la diástole del ventrículo izquierdo y edema pulmonar.

## **TRATAMIENTO**

La revascularización temprana del vaso obstruido ha demostrado ser la estrategia más importante en el tratamiento del *shock* cardiogénico secundario al infarto agudo del miocardio. El uso concomitante de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes son importantes para la intervención coronaria percutánea.

### **Medidas generales**

1. Vigilancia cardiovascular continua (presión arterial, PVC, ritmo cardíaco y segmento ST).
2. Oxigenación adecuada: O<sub>2</sub> mediante cánula nasal 4 L/min o asistencia respiratoria mecánica, si es necesario.
3. Corrección hidroelectrolítica, equilibrio ácido-base, glucemia o hiperglucemia e hipovolemia.
4. Tratamiento del dolor con morfina; dosis de 2-4 mg IV cada 3 horas, de ser necesario y control de las arritmias cardíacas.
5. Instalación de marcapaso externo o temporal en caso necesario.
6. Terapia sustitutiva con diálisis en caso de falla renal aguda, sobrecarga de volumen, uremia, acidosis metabólica o hiperpotasemia acentuada.

### **Medicamentos usados en el *shock* cardiogénico**

Las catecolaminas son vasoconstrictores que aumentan el consumo de oxígeno del miocardio; pueden alterar la microcirculación y la perfusión tisular, por cuyas razones deben ser adminis-

tradas en casos muy seleccionados, por poco tiempo y la menor dosis posibles. Se debe iniciar con noradrenalina (2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) para mantener una presión arterial media > de 65 mm Hg y como alternativas cualquiera de los siguientes fármacos.

1. **Dobutamina.** Puede usarse simultáneamente con la noradrenalina para mejorar la contractilidad del miocardio. La dosis es de 2 a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  en infusión continua; para mantener una presión arterial sistólica >100 mm Hg; esta tiene una vida media de 2 minutos.
2. **Dopamina.** Se colocan 200 mg de dopamina en 250 mL de solución dextrosa al 5%. Se puede usar a la dosis: 2-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .
3. **Levosimendán.** Agente inotrópico intravenoso que actúa independientemente del sistema nervioso simpático, con propiedades vasodilatadoras. Sensibiliza las proteínas contráctiles del miocardio al calcio y mejora la hemodinamia en pacientes sometidos a angioplastia transluminal por *shock* cardiogénico debido a infarto del miocardio. La dosis inicial es de 12 a 24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en bolo por 10 min; seguida por un mantenimiento de 0,1-0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  por 24 horas.
4. **Milrinona (Inhibidor de la fosfodiesterasa).** Es un vasodilatador más potente que la dobutamina, combina el efecto inotrópico positivo con vasodilatación arteriolar y venosa. Es un fármaco de tercera línea útil, combinado con agentes presores y cuando no exista hipotensión. Disminuye la presión en cuña de la arteria pulmonar y aumenta el gasto cardíaco. Se administran 25-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en bolo, seguidas de una perfusión a 0,75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .
5. **Nitroglicerina.** Vasodilatador venoso y arterial; se usa a la dosis de 10 a 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  IV; es necesario una presión sistólica >100 mm Hg.
6. **Furosemida:** 0,5 a 1 mg/kg IV.

**Otras medidas.** Están destinadas a mejorar la función sistólica del ventrículo izquierdo. Balón de contrapulsación aórtica, restauración del flujo coronario (reperusión/revascularización), trombolisis, angioplastia coronaria transluminal y cirugía de revascularización coronaria. Diagnóstico y corrección quirúrgica de la disfunción mecánica de estructuras cardíacas: insuficiencia mitral grave, comunicación interventricular o ruptura de pared libre.

## SHOCK ANAFILÁCTICO

Es un estado de *shock* que resulta de una reacción de hipersensibilidad inmediata, grave y potencialmente fatal, mediada por IgE o (no IgE); ambas resultan de la liberación de mediadores preformados y neoformados en mastocitos y basófilos. Una anafilaxia derivada de cualquier otra causa que no sea inmunológica debe denominarse **anafilaxia no alérgica**. Los antígenos pueden ser medicamentos, como analgésicos, AINE, antibióticos (penicilinas, sulfas, cefalosporinas, vancomicina), estreptocinasa, heparina, calcitonina, antiespasmódicos, anestésicos locales (procaína), tiamina, medios de contraste yodado, proteínas (venenos por picaduras de insectos, sueros heterólogos, vacunas, productos derivados de la sangre y gammaglobulinas) y, alimentos como huevos, leche, mariscos, chocolate y fresas y; otros como el polen, látex y desinfectantes.

**Mecanismo de la anafilaxia.** Desde el punto de vista fisiopatológico, el mayor mecanismo final de la anafilaxia es la activación de los mastocitos y basófilos por la IgE, con liberación de mediadores preformados (histamina, triptasa, carboxipeptidasa); neogenerados (leucotrienos,

prostaglandinas, factor de activación de las plaquetas) y otros (citocinas y quemocinas), que actúan sobre órganos blanco como el pulmón y el aparato cardiovascular con obstrucción de la vía aérea y colapso vascular (*shock*).

Se clasifican en cuatro grupos: inmunológicas IgE, inmunológicas no-IgE, no inmunológicas y no alérgicas.

1. **Inmunológico IgE/FcεRI**: alimentos, fármacos ( $\beta$ -lactámicos), insectos, látex.
2. **Inmunológico No-IgE**. Ocurre a través de varios mecanismos: mediación por IgG, activación del complemento por complejos inmunes IgG y activación directa del complemento.
3. **No inmunológicos**: ejercicio, frío, medicamentos.
4. **Anafilaxis no alérgica** (reacción anafilactoide).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es un trastorno multisistémico que produce signos y síntomas clínicos centrados en la piel, los sistemas respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal y nervioso central.

Los hallazgos clínicos más frecuentes son urticaria, angioedema, obstrucción de la vía aérea y *shock*. El paciente puede presentar:

1. Mareos, síncope, náuseas, vómitos, opresión retroesternal y garganta, cólicos abdominales y diarrea.
2. Urticaria local o universal: calor, rubor y prurito generalizado.
3. Edema de glotis, rinitis, conjuntivitis, edema angioneurótico y broncoespasmo; estos pueden producir estridor laríngeo, disfonía, disfagia, disnea, tos, sibilancias, taquicardia, hipotensión, arritmias y paro cardiorrespiratorio.

## TRATAMIENTO

Es sumamente importante eliminar la causa precipitante, adoptar medidas de soporte cardiopulmonar, vasopresores, resucitación con soluciones salinas y medicamentos que contrarresten los efectos de los mediadores químicos.

### Tratamiento inmediato

1. **Adrenalina acuosa**. Este es el tratamiento de elección y debe administrarse antes del ingreso a la sala de emergencia. Por su efecto  $\alpha$ 1 agonista tiene acción vasoconstrictora que previene el edema de la vía respiratoria, la hipotensión arterial y el *shock*; por su acción  $\beta$ 1 agonista efecto cronotrópico e inotrópico que aumenta el pulso arterial y la contractilidad miocárdica y al ser  $\beta$ 2 agonista, genera broncodilatación. La dosis intramuscular es de 0,3 a 0,5 mg (existen autoinyectores dosificados de 0,15 y 0,3 mg); esta puede repetirse después de 5-10 minutos, y depende de los efectos hemodinámicos. De manera similar, la vía intratraqueal se puede usar en el paciente intubado; tener presente que solo un tercio de la dosis administrada por esta vía llega al torrente sanguíneo. Después de tres bolos de adrenalina vía IV o IM, se debe iniciar una infusión de 1-4  $\mu$ g/min (0,05 a 0,1  $\mu$ g/kg/min) y comenzar tan pronto como sea posible según la gravedad del cuadro. La adrenalina debe ser diluida a concentraciones máximas de 0,1 mg/mL.

2. **Raspar con una navaja para extraer el aguijón (abeja o avispa) y aplicar hielo local.** Mantener el paciente en posición de Trendelenburg.

### Tratamiento general

1. **Clorfeniramina:** 10 a 20 mg IV cada 4 horas.
2. **Hidrocortisona:** 500 mg o metilprednisolona IV 1-5 mg/kg cada 6 h por 24 h.
3. Inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H<sub>2</sub>.

### Tratamiento del *shock*, obstrucción de vía aérea o paro respiratorio

1. Mantener la vía aérea permeable, intubación endotraqueal, traqueostomía o cricotirotomía y asistencia ventilatoria mecánica.
2. Expansión de volumen. Inicialmente se administran cristaloides (20 mL/kg), pero si hay una respuesta débil o nula a los cristaloides, se incluyen expansores plasmáticos o coloides (10 mL/kg), especialmente cuando el volumen de cristaloides administrados excede los 30 mL/kg.
3. Noradrenalina 1 µg/kg/min.
3. Arginina vasopresina en casos refractarios a la adrenalina.
4. Pacientes en tratamiento con bloqueadores si no responden a la adrenalina usar glucagón, por su efecto inótropo y cronótropo no mediado por los receptores beta adrenérgicos.

### Tratamiento de la broncoconstricción

1. Oxígeno con catéter nasal 5-6 L/min.
2. En caso de broncoespasmo sin hipotensión arterial, se recomienda administrar un inhalador con dosis medida 1-2 *puffs* de un agonistas adrenérgicos β<sub>2</sub>, como el salbutamol, o una nebulización de adrenalina. Si la respuesta es refractaria o pacientes con síntomas graves, se recomienda un bolo de 100-200 µg de salbutamol y si es necesario una infusión continua de 5-25 µg/min. El sulfato de magnesio puede ser útil en casos de broncoespasmo refractario a otros tratamientos.

### Bibliografía

- Alter HJ, Koepsell TD, Hilty WM. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2000; 36: 191-7. <https://doi.org/10.1067/mem.2000.109170> 120.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101(6): 1644-55.
- Buchman TG, Simpson SQ, Sciarretta KL, Finne KP, Sowers N, Collier M, et al. Sepsis among medicare beneficiaries: 1. The burdens of sepsis, 2012-2018. *Crit Care Med.* 2020; 48(3): 276-88.
- Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet.* 2018; 392(10141): 75-87.
- Duceau B, Bouglé A. Estado de shock cardiogénico. *EMC-Anestesia-Reanimación.* 2021; 47(2): 1-15.
- Estenssoro E, Kanoore Edul VS, Loudet CI, Osatnik J, Ríos FG, Vázquez DN, et al. Predictive validity of sepsis-3. Definitions and sepsis outcomes in critically ill patients: A cohort study in 49 ICUs in Argentina. *Crit Care Med.* 2018; 46(8):1276-83.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov; 47(11): 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506>.

- Evans T. Diagnosis and management of sepsis. *Clin Med (Lond)*. 2018; 18(2):146-9.
- Gavelli F, Castello LM, Avanzi GC. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Intern Emerg Med*. 2021; 16(6): 1649-61.
- Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(2): 151-7.
- Kumar A. Systematic bias in meta-analyses of time to antimicrobial in sepsis studies. *Crit Care Med*. 2016; 44(4): e234-5.
- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018; 44(6): 925-8.
- Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving sepsis campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med*. 2015; 43(1): 3-12.
- Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(11): 1180-9.
- Madaline T, Wadskier Montagne F, Eisenberg R, Mowrey W, Kaur J, Malik M, et al. Early infectious disease consultation is associated with lower mortality in patients with severe sepsis or septic shock who complete the 3-hour sepsis treatment bundle. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6(10): ofz408.
- Miriam Juárez-Fernández, Carolina Devesa-Cordero, Francisco J. Noriega, María Isabel Barrionuevo Sánchez, Sandra O. Rosillo Rodríguez, Marta M. Martín Cabeza, Jorge García-Carreño, Aitor Uribarri. *REC CardioClinics*. 2023; 58 Supl 1: S9-S14.
- Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care*. 2021; 25(1): 307.
- Ricardo Bustamante Bozzo. Anafilaxia y shock anafiláctico. *Rev Chil Anest*. 2021; 50: 27-55.
- Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med*. 2011; 39(7): 1675-82.
- Royal College of Physicians. National early warning score (NEWS) 2 [Internet]. Royal College of Physicians London. 2017. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study. *Lancet*. 2020; 395(10219): 200-11.
- Sábato V, Platt P, Garcés T, Cooke P. Suspected perioperative allergic reactions: nomenclature and terminology. *Br J Anaesth* 2019; 123: e13-e15. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.05.001> 2.
- Salluh JIF, Soares M, Singer M. Spreading the knowledge on the epidemiology of sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(11): 1104-6.
- Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res*. 2019; 52(4): e8595.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016; 315(8): 762-74.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016; 315(8): 801-10.
- Van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17(7): 407-20.
- Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *Jama*. 2020; 323(15): 1478-87.
- World Health O. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: World Health Organization. 2020.

## CAPÍTULO 60

# INFECCIONES POR ESTAFILOCOCOS

JOSÉ R. CEDEÑO-MORALES

### INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus* es un género perteneciente a la familia *Staphylococcaceae*; bacterias grampositivas, de forma esférica que se divide en tres planos (frontal, sagital y transversal) para conformar grupos de células semejantes a racimos de uvas. Desde el punto de vista práctico, se ha clasificado según su capacidad de producir coagulación en las pruebas de laboratorio; *S. aureus* es coagulasa positivo, mientras que *epidermidis* y *saprophyticus* (*haemolyticus*, *lugdunensis*, *hominis* y *warnery*) son coagulasa negativos. Las tres especies de mayor interés clínico son *S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. saprophyticus*. Este microorganismo puede generar infecciones, intoxicaciones o ser combinadas.

La infección requiere la adhesión a la célula del huésped; lo cual es posible gracias a las adhesinas, un componente de la superficie microbiana denominado MSCRAM (*Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules*). Estos integrantes tienen dos factores: el de enlace y el de agregación; el primero se une a la fibronectina, la elastina y el colágeno y, el segundo, es una coagulasa que reacciona con el fibrinógeno para formar una malla de fibrina, que aglutina los microorganismos.

La acción piogénica (formación de pus) obedece a su capacidad de destruir leucocitos polimorfonucleares (leucocidinas) y células hospederas (citolisinas). El poder invasor infectante, se debe a la destreza de evadir la respuesta inmune (innata o adquirida) mediante:

1. Bloqueo de selectinas y, por consiguiente, la adhesión y diapédesis a través del endotelio vascular.
2. Inhibición de la opsonización, como consecuencia de la fagocitosis, a través de un integrante de la pared celular bacteriana, llamada proteína A.
3. Neutralización del efecto bactericida de los radicales libres de oxígeno de los fagocitos neutrófilos, por enzimas como catalasa, superóxido dismutasa, hidroperóxido reductasa, y la estafiloxantina (carotenoide responsable de su pigmento amarillo). Tal acción neutralizante le permite al microorganismo sobrevivir dentro de los fagocitos; es interesante y hasta emocionante ver, en una simple lámina coloreada con Gram, cocos grampositivos dentro de los neutrófilos. Evidencia inobjetable de infección.

Además, el estafilococo genera una barrera de fibrina por la acción directa de una coagulasa extracelular (estafilocagulasa) que actúa sobre la protrombina para formar estafilo-trombina; la



cual transforma el fibrinógeno en fibrina. Ello junto a la proliferación de fibroblastos en el tejido conjuntivo forman una cápsula alrededor del absceso; condición que limita más la respuesta defensiva del organismo; así como la penetración de antimicrobianos.

La lesión inicial puede quedarse localizada en la piel y ser relativamente benigna o, por el contrario, extenderse por contigüidad a estructuras vecinas (tejidos blandos, articulaciones y huesos) o diseminarse a distancia. Fenómeno favorecido por las invasinas, un grupo de enzimas como la **hialuronidasa** (que destruye un componente de la matriz extracelular), **lipasas** (con efecto citopático) y **fibrinolisin** (disuelve los coágulos de fibrina); así se abre paso al torrente circulatorio. Más del 50% de las infecciones sistémicas con invasión a órganos (endocardio, pulmones, entre otros) se originan de focos cutáneos. Pero no es necesario que haya infección de la piel, una simple brecha de la barrera cutánea es suficiente; como ocurre en la colocación de catéteres venosos, implantes de marcapasos e intervenciones quirúrgicas.

La superficie del ser humano (piel y mucosas) alberga estafilococo desde el mismo momento del nacimiento. En la población general se encuentran porcentajes de colonización cercanos al 30%, lo que aunado su alta virulencia hace de este microorganismo un patógeno común.

*S. aureus* es el principal agente causal de bacteriemia, condición que reviste suma importancia debido a la capacidad de producir **endocarditis** en válvulas normales. Un 30% de los casos de endocarditis de válvula nativa son producidas por este agente, que es superior al estreptococo. Asimismo, es el principal causante de endocarditis asociadas a drogadicción intravenosa (70%) y las relacionadas a válvula protésica (20%). Estudios de cultivo nasal en empleados de salud reportan valores de hasta tres veces mayor en comparación con la población general. En el Hospital Central Antonio M. Pineda (Lara-Venezuela) encontramos *S. aureus* en las fosas nasales en el 10,5% del personal de enfermería; cifras relativamente bajas cuando se comparan con otras instituciones.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Toda infección de piel y tejidos blandos debe hacer pensar en estafilococo, como uno de los principales agentes, en particular si hay secreción de pus amarillento. Por ej., **folliculitis**: infección del folículo piloso, limitada en extensión y profundidad; **furunculosis**: además del folículo piloso se compromete el tejido celular subcutáneo de la cara, cuello o región glútea; tiene un solo orificio con salida de pus; **carbunco**: agregado de furúnculos con varios orificios de salida; **impétigo**: pústulas, vesículas y costras amarillentas, frecuentes en la cara de los niños y; **celulitis**: inflamación de piel y tejido subcutáneo. También, puede haber compromiso de estructuras profundas por ej., de glándulas sudoríparas: **hidradenitis supurativa** en regiones axilar, inguinal y perineal; glándulas mamarias: **mastitis puerperal**; tejidos blandos: **artritis séptica**, **bursitis** y **piomiositis** y tejidos duros: **osteomielitis**. El estafilococo es responsable del 80% de la osteomielitis hematógena, sobre todo en niños; la infección se localiza inicialmente en la metafisis, región del hueso donde la circulación es muy lenta; hecho que facilita el alojamiento y persistencia de bacterias. La osteomielitis por contigüidad implica una entrada directa de las bacterias, bien de focos infecciosos vecinos (tejidos blandos) o por lesiones traumáticas del hueso; frecuente en adultos. La osteomielitis hematógena se presenta generalmente con fiebre,

dolor local, espasmo muscular en la zona comprometida e impotencia funcional del miembro. La osteomielitis causada por contigüidad, generalmente no produce fiebre.

**Neumonía.** Es un cuadro de instalación brusca caracterizado por fiebre, estado tóxico, disnea progresiva, dolor pleural y tos con expectoración purulenta, a veces sanguinolenta; comúnmente en los niños y pacientes debilitados, se complica con neumatoceles, pnoneumotórax y empiema.

**Sepsis.** Se presenta con fiebre intermitente y compromiso multiorgánico, coagulación intravascular diseminada (CID) y formación de abscesos en la piel; además, invasión de otros tejidos: corazón (endocarditis de la válvula aórtica), músculos (piomiositis) y meninges (meningitis).

**Infección asociada a cuerpos extraños.** Ocurre en el sitio de inserción de catéteres endovenosos (**tromboflebitis séptica**) y en prótesis (**infección asociada a prótesis**); en estas se forma una biocapa protectora (*biofilm*), formada por la aglomeración de microorganismos pegados entre sí y a la prótesis; esto, aunado a la producción de enzimas  $\beta$ -lactamasas hace más difícil la erradicación de la bacteria; condición que amerita la combinación de varios antimicrobianos y frecuentemente el retiro del dispositivo.

*S. epidermidis*, como su nombre lo indica, es un residente de la flora normal de la piel; ambiente donde habita de una manera simbiótica. Sin embargo, cuando un dispositivo (por ej., catéter) facilita su penetración al interior del organismo, deja de ser inocuo para convertirse en patógeno; bien llamado agente oportunista.

Se debe recordar que todos los estafilococos *coagulasa*-negativos son capaces de producir infección en pacientes inmunosuprimidos, politraumatizados, edad avanzada y los sometidos a procedimientos invasivos. Es importante considerar esta bacteria cuando crecen repetitivamente en los cultivos, o cuando están asociados a catéteres intravasculares, catéteres peritoneales, derivaciones intracerebrales (ventrículo-auriculares o ventrículo-peritoneales) y en la endocarditis de válvulas protésicas.

En general, las infecciones por estafilococo representan el 15% de las infecciones intrahospitalarias; son responsables del 60% a 90% de las infecciones en derivaciones ventriculares, 40% de las prótesis femorales, 40% en catéteres de alimentación parenteral, y 25% de válvulas protésicas. *S. aureus* es el principal causante de las infecciones protésicas de aparición temprana, mientras que *S. epidermidis* lo es en las tardías.

**Infección toxigénica.** Es importante señalar que la enterotoxina B es una de las causantes del síndrome de choque tóxico en no menstruantes; así como también se ha implicado en dermatitis atópica, rinosinusitis crónica y en la colitis ulcerosa. *S. aureus* produce una variedad de exotoxinas, que se clasifican en 3 grupos: toxinas formadoras de poros, toxinas exfoliativas y superantígenos:

- **Grupo I (Toxinas formadoras de poros).** Estas actúan en la membrana de las células afectadas (por ej., barrera epitelial), lo que conduce a pérdida de potasio intracelular y la activación del complejo inflamatorio. Incluye 4 tipos (hemolisina  $\alpha$ , hemolisina  $\beta$ , leucotoxinas y modulinas). Esas toxinas juegan un papel importante en la patogénesis de la infección, actúan como factores de virulencia.

- **Grupo II (Toxinas exfoliativas).** Estas son epidermolíticas, hidrolizan desmosomas, y en consecuencia interfieren en las uniones de los queratinocitos entre sí y con la membrana basal de la epidermis. El llamado **síndrome de piel escaldada (enfermedad de Ritter)** es ocasionado por este tipo de toxinas producidas por *S. aureus* fago grupo II. Se observa en infantes sanos que presentan una infección poco aparente (conjuntivitis, otitis media o nasofaringitis). También puede ocurrir en adultos que reciben corticoesteroides o padecen de enfermedad renal crónica. La reacción se inicia con un eritema difuso y doloroso en los pliegues cutáneos, muy parecido a las quemaduras de sol; no compromete mucosas, hecho que lo diferencia de otras enfermedades ampollares como el pénfigo vulgar. Al segundo día, la piel se arruga y se desprende fácilmente (signo de Nikolsky). Posteriormente aparecen grandes ampollas que se rompen y dejan la piel escaldada y rápidamente se desecan para luego descamarse. El diagnóstico se basa en la presentación clínica, la biopsia de piel y el aislamiento del estafilococo en las lesiones primarias.
- **Grupo III (superantígenos).** Tal denominación obedece a que sus concentraciones ínfimas son capaces de producir efectos sistémicos graves, debido a la liberación masiva de citocinas proinflamatorias, producto de la interacción con linfocitos T, monocitos y macrófagos. Se han descrito más de 23 superantígenos, uno de ellos es la TSST-1, causante del síndrome de choque tóxico; otras, son las enterotoxinas estafilocócicas. Los superantígenos, también ejercen su acción en la sepsis, neumonía necrosante, y probablemente en el progreso y persistencia microbiana de la biocapa (*biofilm*) de los cuerpos extraños.

**Síndrome del choque tóxico.** Es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica caracterizado por hipotensión arterial marcada, debido a la TSST-1 de *Staphylococcus aureus* o por exotoxinas de *Streptococcus pyogenes*. El primero, corresponde a este capítulo, se describe particularmente en mujeres jóvenes previamente sanas que utilizan tampones vaginales de alta absorción, durante el periodo menstrual. El 50% de los casos se presenta en no menstruantes por ej., puerperio, cirugía ginecológica, quemaduras, lesiones cutáneas, osteomielitis, artritis y en ciertos procedimientos como taponamiento nasal. Es un estado de choque con falla multiorgánica (respiratoria, hepática y renal, entre otros) y de alta mortalidad. El paciente presenta, en forma brusca, fiebre alta (>38,9 °C), mialgias, obnubilación, vómitos y diarrea; seguidamente aparece conjuntivitis, enantema y exantema macular eritematoso difuso que posteriormente se descama. Los exámenes revelan elevación de la urea y creatinina, hipoalbuminemia, hipoglucemia, aumento de aminotransferasas y de la creatina cinasa y; cultivo positivo de la vagina o del cérvix.

**Varios.** Recordar que el estafilococo es causante de infecciones locales como otitis, sinusitis, mastoiditis, heridas quirúrgicas y de abscesos en tejidos profundos (parótidas, ojos, hígado, riñones, bazo y SNC); incluso, de infecciones urinarias. Al respecto, es importante considerar a *S. saprophyticus* cada vez que se aísla un estafilococo *coagulasa*-negativo en la orina de una mujer joven, pues es un agente causal relativamente frecuente. Por eso se aconseja la identificación de la especie para evitar que sea interpretado como *S. epidermidis*-contaminante.

**Intoxicación alimentaria.** Es un cuadro de gastroenteritis aguda (anorexia, náuseas, vómitos, cólicos y diarrea), se destaca la ausencia de fiebre. Aparece de una a seis horas después de la ingesta de alimentos contaminados con *S. aureus* productor de enterotoxina B y, habitualmente se presenta en brotes epidémicos.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por estafilococo se obtiene fundamentalmente por la sospecha clínica y la identificación del germen en coloraciones de Gram y en los respectivos cultivos. Es muy importante determinar la sensibilidad antimicrobiana, debido a la presencia, cada vez mayor, de resistencia a los betalactámicos; aun en infecciones adquiridas en la comunidad. La prueba de PCR múltiple (multiplex PCR) para *S. aureus* es útil para determinar la presencia de *mecA*; gen bacteriano responsable de la resistencia a meticilina. Generalmente hay leucocitosis por encima de  $15 \times 10^9/L$ , con neutrofilia y granulaciones tóxicas; aumento de la VSD y la proteína C reactiva; y títulos de anticuerpos anti-ácido teicoico (componente de la pared celular) elevados en las infecciones subagudas y crónicas, tales como abscesos, osteomielitis y endocarditis.

Deben realizarse los estudios pertinentes de imágenes (ultrasonido, TC, RM, entre otros) de acuerdo con la presunta localización del foco de origen. Por ej., en bacteriemia por *S. aureus* o *S. lugdunensis*. Debe realizarse un ecocardiograma para evaluar posible endocarditis. *S. saprophyticus* es un causante frecuente de infecciones del tracto urinario en mujeres jóvenes, sexualmente activas. Se diferencia de epidermidis por su sensibilidad a la novobiocina en los cultivos de orina.

En cuanto al diagnóstico de intoxicación, se realiza por la epidemiología y por las manifestaciones clínicas; por ej., la aparición simultánea de diarrea aguda en un grupo de personas, debe llevar a considerar intoxicación alimentaria. Asimismo, el uso de tampones en mujeres que presenten fiebre, hipotensión marcada y erupción, conduce a pensar en el síndrome de choque tóxico; aunque en la actualidad este síndrome es más frecuente en no menstruantes debido al poco uso de los tampones de alta absorción. El malestar general, fiebre y lesiones cutáneas (eritema y formación de ampollas) sugieren el síndrome de piel escaldada.

## TRATAMIENTO

Las infecciones por estafilococos deben ser tratadas lo más rápidamente posible, en dosis suficiente y por un tiempo relativamente prolongado. Todo ello debido a la alta virulencia del germen, a su lenta destrucción por los antibióticos, y por la posibilidad de que concentraciones subinhibitorias estimulen la producción de toxinas tipo leucocidinas (Panton Valentine); que favorecen las complicaciones. Es importante eliminar el desencadenante responsable de la infección, por ej., catéteres intravenosos. Asimismo, considerar la posibilidad de remoción de prótesis; sobre todo si hay persistencia o recidiva de la infección.

Es indispensable conocer la sensibilidad del microorganismo a los beta-lactámicos y a otros antimicrobianos: vancomicina, aminoglucósidos, ciprofloxacina y linezolid, e incluso de eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina y clindamicina; sobre todo en pacientes ambulatorios. Si el antibiograma reporta resistencia a eritromicina, pero sensibilidad a clindamicina, podría tratarse de una cepa inductora de resistencia; que no respondería al tratamiento con ese antimicrobiano. Esa posibilidad, se investiga reevaluando la sensibilidad de esos 2 antimicrobianos, colocados uno frente al otro, en la habitual placa de agar. Si el halo de sensibilidad de la clindamicina no es esférico sino en forma de D, en la intersección de ellos (prueba D), debe interpretarse como resistente a clindamicina.

En infecciones graves o las asociadas a centros de atención médica, y las causadas por *S. epidermidis*, deben tratarse como si fueran meticilina resistentes; por lo menos mientras se obtiene el resultado del antibiograma. Afortunadamente, técnicas como la PNA-Fish (*Peptide Nucleic Acid – Fluorescent in situ hybridization*) aportan un resultado rápido (<30 minutos) y confiable (sensibilidad 99,5%) para *S. aureus* y *S. epidermidis* en hemocultivos. Esto permite comenzar de una vez con una terapia más específica.

La vía de administración y la duración del tratamiento depende de la localización de la infección y de su gravedad. En casos leves se indicaría por unos 5 días, pero generalmente se requiere 2 a 4 semanas de duración; incluso, hasta 4 a 6 semanas en endocarditis, osteomielitis, artritis séptica, abscesos (viscerales y cerebrales) y neumonías.

En los pequeños abscesos de la piel (<5 cm) pudiera ser suficiente el simple drenaje; sin embargo, el uso conjunto con TMP-SMZ o clindamicina acelera la curación. Al respecto, es prudente evaluar riesgo-beneficio de tal decisión.

*S. aureus* sensible a meticilina (SASM) se trata con antibióticos betalactámicos del tipo de las **isoxazolil-penicilinas** (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina). Tienen eliminación hepática; por lo tanto, no requieren disminución de dosis en presencia de falla renal, a menos que la depuración de creatinina sea muy baja (<10 mL/min). **Cefalosporinas de 1ª generación** (cefazolina, cefalexina y cefadroxilo) o **cefalosporinas de 2ª generación** (cefuroxima). La cefazolina endovenosa ha sido empleada mayormente como profiláctico preoperatorio de infecciones por estafilococo en cirugía cardiovascular, ortopédica, neuroquirúrgica, entre otras. En bacteriemia por SASM la cefazolina ha demostrado superioridad en comparación con las penicilinas anti-estafilocócicas.

En pacientes alérgicos a la penicilina se han utilizado **macrólidos** (eritromicina, claritromicina), **azálidos** (azitromicina) y **lincosamidas** (clindamicina). Las cefalosporinas, debido a la posibilidad de reacciones cruzadas con las penicilinas, no se consideran alternativas seguras; aunque, la mayoría de los pacientes etiquetados con supuesta alergia realmente no es tal o se ha desvanecido con el tiempo. Podrían indicarse cuando no haya historia de hipersensibilidad grave, siempre y cuando se tomen las precauciones necesarias. **Synercid**, una combinación de 2 antibióticos del tipo estreptograminas (derivados del *Streptomyces pristinaespiralis*): quinupristina y dalfopristina; en conjunto resultan ser bactericidas.

La meticilino-resistencia (SARM), en el pasado, era un hallazgo casi exclusivo de los centros de salud, ahora es frecuente en las infecciones adquiridas en la comunidad. La SARM es equivalente a decir resistente a todas las isoxazolil-penicilinas y a las cefalosporinas hasta la 4ª generación, por cuya razón se usa de entrada otro tipo de antimicrobianos como: glucopéptidos, linopéptidos, glucolipopéptidos, oxazolidinonas y cefalosporinas de 5ª generación:

**Glucopéptidos.** La vancomicina, amerita niveles (valle) terapéuticos óptimos de 15-20 µg/mL, particularmente en infecciones graves. Teicoplanina, tiene similar acción a la vancomicina, pero de vida media más larga y puede ser utilizado por vía intramuscular.

**Lipopéptidos.** Daptomicina, se usa en infusión IV OD, puede ser usada en endocarditis del lado derecho, pero no está aprobada para endocarditis del lado izquierdo ni en las neumonías. Tal posición, debido a que es inhibida por el surfactante pulmonar. Sin embargo, en dosis altas, ha resultado efectiva en tratamiento de endocarditis del lado izquierdo.

**Glucolipopéptidos.** Telavancina indicada en la neumonía nosocomial, tiene la ventaja de una dosis endovenosa semanal. La dalbavancina, derivada de la teicoplanina, se indica una vez a la semana y la oritavancina, igualmente es de larga vida media.

**Oxazolidinonas.** Linezolid, antimicrobiano sintético disponible por vía oral y parenteral y, el tedizolid, que no requiere ajuste por insuficiencia hepática o renal; su vida media más larga permite una sola dosis diaria.

**Cefalosporinas de 5ª generación.** La ceftarolina y el ceftobiprol, son antibióticos parenterales de amplio espectro, indicados en neumonía de la comunidad y en infecciones de piel y tejidos blandos.

**Otros.** Se ha usado los aminoglucósidos, rifamicinas (rifampicina), tetraciclinas (doxiciclina y minociclina), glicilciclina (tigeciclina) y fluoroquinolonas (delafloxacina). Los aminoglucósidos y las rifamicinas tienen acción contra el estafilococo; pero únicamente se recomiendan en combinación con otros, para potenciar el efecto sinérgico y evitar el incremento de resistencia. En los últimos tiempos ha aparecido resistencia de *S. aureus* a la misma vancomicina, bien intermedia (2-4 veces más del valor de susceptibilidad) o resistente ( $\geq 8$  veces); en estos casos se podría utilizar algunos de los siguientes: linezolid, minociclina, tigeciclina, trimetoprim-sulfametoxol, daptomicina o ceftarolina.

Es necesario erradicar el estado de portador crónico en pacientes con infecciones recurrentes (furunculosis, abscesos cutáneos y otros). Una de las medidas más importantes es la higiene rigurosa de las manos, no solo con el fin de disminuir el riesgo de transmisión, a sí mismo, en otras partes del cuerpo, sino a otras personas; particularmente, los miembros de la familia. El estafilococo en estado de latencia (colonización) es menos susceptible a los antimicrobianos que actúan en la fase de multiplicación (betalactámicos); pero, además, se aloja en lugares inaccesibles (vellos de nariz, ano y genitales). La rifampicina es una excepción, pues tiene buena penetración y actividad; de hecho, se ha utilizado con ese fin. El uso de tópicos, antiséptico (yodo povidona, gluconato de clorhexidina) o antibacterial (mupirocin), es una estrategia lógica que da resultados positivos. Este último, aplicado en pomada dentro de las fosas nasales logra, en un alto porcentaje, la eliminación del estafilococo.

La infección del tracto urinario por *S. saprophyticus* es resistente a los antimicrobianos usualmente indicados para este tipo de infección (betalactámicos y fluoroquinolonas); más bien se utiliza la nitrofurantoina como de primera línea, o la TMP-SMZ, como alternativa.

El tratamiento de las manifestaciones tóxicas requiere un enfoque diferente, pues no es la infección el elemento cardinal. En efecto, la intoxicación alimentaria no requiere antibióticos sino reposición de líquidos y medidas de soporte cardiovascular, respiratorio, renal e hidroelectrolítico. Además, el tratamiento sintomático: dolor, náuseas, vómitos y fiebre. Asimismo, el síndrome del choque tóxico se maneja como un choque hipovolémico; requiere hidratación masiva y manejo en UCI. Está indicado cualquiera de los antimicrobianos antiestafilocócicos, solos o combinados con clindamicina; esta con el fin de suprimir la síntesis ribosomal de toxinas y la inducción del FNT. El síndrome de piel escaldada requiere cuidados generales de mantenimiento, particularmente de la piel, similar a los pacientes con quemaduras graves. Es interesante mencionar el potencial uso de orlistat, medicamento indicado para el tratamiento



de la obesidad, como inhibidor de lipasas de *S. aureus*. Estas enzimas interfieren con el sistema inmune del huésped, especialmente sobre la inmunidad innata.

## **Bibliografía**

- Bartlett AH, Hulten KG. Staphylococcus aureus pathogenesis: secretion systems, adhesins, and invasins. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(9): 860-1.
- Bozek A, Fisher A, Filipowska B, Mazur B, Jarzab J. Clinical features and immunological markers of atopic dermatitis in elderly patients. *Int Arch Allergy Imm.* 2012; 157(4): 372-8.
- Ceccarelli G, Alessandri F, Oliva A, Borrazzo C, Dell'Isola S, Ialungo AM, Rastrelli E, Pelli M, Raponi G, et al. The role of teicoplanin in the treatment of SARS-CoV-2 infection: A retrospective study in critically ill COVID-19 patients (Tei-COVID study). *J Med Virol.* 2021; 93: 4319-25. <https://doi.org/10.1002/jmv.26925>.
- Cong Y, Yang S, Rao X. Vancomycin resistant Staphylococcus aureus infections: A review of case updating and clinical features. *J Adv Res.* 2020; 21: 169-76.
- Daum RS; Miller LG, Immergluck L, Fritz S, Creech CB, Young D, Kumar N, Downing M, Pettibone S, Hoagland R, Eells SJ, Boyle MG, Parker TC; Chambers HF. A placebo-controlled trial of antibiotics for smaller skin abscesses. *N Engl J Med.* 2017; 376(26): 2545-2555.
- Guleri A, Utili R, Dohmen P, et al. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from european Cubicin® outcomes registry and experience (EU-CORE). *Infect Dis Ther.* 2015; 4(3): 283-296. doi:10.1007/s40121-015-0075-9.
- Kitadokoro, K., Tanaka, M., Hikima, T. et al. Crystal structure of pathogenic Staphylococcus aureus lipase complex with the anti-obesity drug orlistat. *Sci Rep.* 2020; 10: 5469. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62427-8>.
- Kobayashi SD, Malachowa N, and DeLeo FR. Pathogenesis of Staphylococcus aureus abscesses. *Am J Pathol.* 2015 Jun; 185(6): 1518-1527. Doi: 10.1016/j.ajpath. 2014.11.030.
- Jason G Lake, Loren G Miller, Stephanie A Fritz. Antibiotic duration, but not abscess size, impacts clinical cure of limited skin and soft tissue infection after incision and drainage. *Clinical Infectious Diseases.* 2020; 71: 661-663. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1129>.
- Josse J, Laurent F and Diot A. Staphylococcal adhesion and host cell invasion: fibronectin-binding and other mechanisms. *Front. Microbiol.* 05 December. 2017. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02433>.
- Oliveira D, Borges A, Manuel Simões M. Staphylococcus aureus toxins and their molecular activity in infectious diseases. *Toxins (Basel).* 2018 Jun; 10(6): 252.
- Otto M. Staphylococcus colonization of the skin and antimicrobial peptides. *Expert Rev Dermatol.* 2010; 5(2): 183-195. doi:10.1586/edm.10.6.
- Pérez-Roth E, Claverie-Martín F, Villar J, and Álvarez S. Multiplex PCR for simultaneous identification of Staphylococcus aureus and detection of methicillin and mupirocin resistance. *J Clin Microbiol.* 2001 Nov; 39(11): 4037-4041. doi: 10.1128/JCM.39.11.4037-4041.2001.
- Rhee Y, Aroutcheva A, Hota B, et al. Evolving epidemiology of Staphylococcus aureus bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015; 36: 14-17.
- Sachiko E. and Bubeck J. Wardenburg. Staphylococcus aureus pore-forming toxins: the interface of pathogen and host complexity. *Semin Cell Dev Biol.* 2017 Dec; 72: 101-116. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.04.003.
- Salvador VB, Chapagain B, Joshi A, Brennessel DJ. Clinical risk factors for infective endocarditis in Staphylococcus aureus bacteremia. doi: 0.1080/23744235.2017.1392039. Epub 2017 Nov 6. *Tex Heart Inst J.*
- Schwan WR. Staphylococcus aureus toxins: armaments for a significant pathogen. *Toxins.* 2019; 11(8): 457. <https://doi.org/10.3390/toxins11080457>.
- Thalme A, OlaWeiland O. Staphylococcus aureus bacteraemia and endocarditis-epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis (Lond).* 2018; 50(3): 175-192.



## CAPÍTULO 61

# INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS

MARÍA EUGENIA LANDAETA, MARÍA OLGA BRAVO-ACOSTA

### INTRODUCCIÓN

Las bacterias del género *Streptococcus*, familia Streptococcaceae, se presentan como cocos de 0,5 a 1  $\mu\text{m}$  de diámetro que se agrupan en pares o cadenas. Son microorganismos grampositivos y algunos poseen una cápsula; la mayoría son inmóviles y anaerobios facultativos y reaccionan negativamente a la prueba de la *catalasa*. Habitan como flora normal del hombre en la orofaringe, el intestino, el tracto genitourinario y la piel, de donde se originan muchos de los procesos infecciosos estreptocócicos. Además, el microorganismo se puede transmitir por las gotitas de saliva (de Flüge), al hablar o toser, el contacto físico, la lencería, el polvo o los alimentos contaminados. Los estreptococos se clasifican según ciertas características; de hecho, la clasificación de Brown se basa en las propiedades hemolíticas que se observan al sembrarlos en agar sangre, y los divide en estreptococos  $\beta$ -hemolíticos,  $\alpha$ -hemolíticos y  $\gamma$ -hemolíticos.

- **Estreptococos  $\beta$ -hemolíticos.** Causan hemólisis total con una zona completamente clara alrededor de la colonia en el agar sangre, como es el caso de *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *S. dysgalactiae* (subespecie *equisimilis*) y *S. milleri*.
- **Estreptococos  $\alpha$ -hemolíticos.** Producen hemólisis moderada y coloración verdosa del medio, como ocurre con *Streptococcus viridans*, que forman parte de la flora bucal normal; *S. sanguis*, *S. mutans*, *S. salivarius* y *S. mitis*; frecuentemente responsables de la endocarditis subaguda y el absceso cerebral, y *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), agente etiológico de la clásica neumonía neumocócica y la meningitis bacteriana.
- **Estreptococos  $\gamma$ -hemolíticos.** No producen hemólisis como *S. gallolyticus* (antes *S. bovis*) y los estreptococos anaerobios (*S. foetidus*, *S. putridus*), *Peptoestreptococo magnus* y *P. anaerobius*.

Los enterococos: *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, actualmente constituyen un género aparte al ser excluidos de los estreptococos. Finalmente existe un grupo de estreptococos no agrupables (no hemolíticos) como *S. viridans* (*S. sanguis*, *S. mitis*), *S. pneumoniae*, el grupo *intermedius* o *milleri* (*S. intermedius*, *S. anginosus*, *S. constellatus*) y estreptococos anaerobios.

La clasificación antigénica de Lancefield se fundamenta en las reacciones de precipitación con antígenos específicos hidrocarbonados de la pared celular, y la mayoría corresponde a estreptococos  $\beta$ -hemolíticos de Brown. Lancefield divide los estreptococos en grupos según

las letras del alfabeto de la A hasta la D y en otros variables (no agrupables). Aunque esta clasificación se diseñó inicialmente para estreptococos  $\beta$ -hemolíticos, se incluyen también cepas no hemolíticas. La gran mayoría de las infecciones en el humano es causada por estreptococos  $\beta$ -hemolíticos y se ubican básicamente en 4 grupos de Lancefield (A, B, C, G) con múltiples especies y tipos antigénicos.

Los estreptococos del grupo A sintetizan sustancias que producen toxicidad local y sistémica como las estreptolisinas S y O, *estreptocinasa*, *DNAasas*, *proteasas* y las exotoxinas pirógenas (A, B y C), responsables de la erupción cutáneo-mucosa de la escarlatina y del síndrome del choque tóxico estreptocócico. El estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A, con su única especie, *Streptococcus pyogenes* y más de 80 subtipos antigénicamente diferentes, produce la proteína M (antígeno específico de la pared celular), responsable de la virulencia y de la respuesta inmune específica en infecciones no supuradas como la glomerulonefritis aguda y la fiebre reumática. Parece existir una clara diferencia en tres poblaciones de estreptococos del grupo A:

1. Los que ocasionan **faringitis**, pero no piodermatitis, y producen **fiebre reumática** aguda pero no glomerulonefritis.
2. Los que producen **faringitis** y **glomerulonefritis** pero no fiebre reumática.
3. Los que producen **faringitis** y **piodermatitis** y desarrollan **glomerulonefritis** pero no fiebre reumática.

Las cepas nefritógenas responsables de la glomerulonefritis aguda, encontradas en el impétigo, son los tipos: M 2, 47, 49, 55, 57 y 60, y en la faringitis los tipos M 1, 2, 3, 4, 12, 25 y 49. La elevación de los títulos de antiestreptolisinas y la aparición de las manifestaciones clínicas un tiempo después de la infección estreptocócica permiten considerar esta enfermedad de naturaleza inmune, causada por antígenos de estreptococo como la exotoxina pirógena estreptocócica y la NAP1r (receptor de plasmina de la nefritis). Esta glomerulonefritis se caracteriza por presentar complejos inmunes que activan el complemento y provocan fenómenos de coagulación intravascular localizada en la membrana basal del glomérulo, y que llevan a una glomerulonefritis proliferativa endocapilar aguda. La inmunidad inmediata y retardada a los productos de *S. pyogenes* también es responsable de la fiebre reumática aguda y sus manifestaciones clínicas: enfermedad valvular reumática, corea de Sydenham, artritis, nódulos subcutáneos y el eritema marginado (ver fiebre reumática). Los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo A también puede estar presentes en sitios normalmente estériles, bacteriemia sin identificación de focos infecciosos e infecciones focales (meningitis, neumonía, empiemas, peritonitis, sepsis, osteomielitis, artritis séptica, miositis e infecciones de heridas quirúrgicas), con o sin bacteriemia. La enfermedad estreptocócica invasiva ocurre rara vez tras un episodio de faringitis estreptocócica.

Los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo B como *S. agalactiae*, y del grupo C, G como *S. dysgalactiae*, subespecie *equisimilis*, son responsables de la mayoría de las infecciones supuradas por estreptococos, muchas de ellas de evolución fatal, particularmente en pacientes debilitados, niños, neonatos, durante el puerperio e inmunocomprometidos. Estos pueden comprometer cualquier órgano en forma leve a grave y de evolución tórpida: faringitis, infecciones de la boca, otitis media, meningitis, fiebre puerperal, sepsis neonatal, neumonías necrosantes, endocarditis, pericarditis, peritonitis, infección urinaria, infecciones sobreagregadas a la tuberculosis,

bronconeumonía secundaria (gripes, COVID-19, sarampión y varicela del adulto) y, finalmente, osteomielitis, artritis, pioderma e infecciones secundarias de las heridas y quemaduras.

El estreptococo del grupo D, *S. gallolyticus* puede producir bacteriemia y endocarditis que responde a la penicilina.

Los enterococos (antes estreptococos  $\gamma$ -hemolíticos del grupo D), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus durans*, no son considerados en la actualidad estreptococos, sino un género independiente de ellos. Ocasionan endocarditis subaguda, además infecciones urinarias y peritonitis. Los enterococos se encuentran normalmente en el intestino del hombre, resisten temperaturas de hasta de 60 °C por 30 minutos y frecuentemente son sensibles a la penicilina o vancomicina combinada con aminoglucósidos.

## DIAGNÓSTICO

El propósito fundamental es el diagnóstico precoz y tratamiento inmediato, particularmente para evitar la fiebre reumática y glomerulonefritis por *S. pyogenes*. En líneas generales, el diagnóstico se hace con base en clínica, frotis y tinción de Gram de los focos infecciosos y el cultivo; igualmente se deben determinar el título de antiestreptolisina O en la sangre (ASTO), tanto en el período agudo como en la convalecencia.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones que ocasionan los estreptococos son generalmente agudas, flegmonosas, con necrosis secundaria, abarca grandes extensiones de la piel, hechos que las diferencian de las infecciones por estafilococos, que tienden a ser purulentas y circunscritas. En casos recidivantes debe precisarse y descartarse diabetes mellitus, traumatismos locales, tiña e inmunodeficiencia. Las infecciones cutáneas o pioderma son debidas fundamentalmente a estreptococos  $\beta$ -hemolíticos; estas pueden ocurrir en la piel sana o deberse secundariamente a lesiones cutáneas preexistentes (quemaduras, erosiones, heridas, picaduras de insectos, diversa dermatosis e infecciones víricas y micóticas).

Las lesiones cutáneas más frecuentes ocasionadas por estreptococos son impétigo, ectima, erisipela, escarlatina y otras entidades menos frecuentes como la fascitis y celulitis necrozante y el síndrome del choque tóxico por estreptococo. A continuación se mencionan las infecciones más frecuentes, los antibióticos de elección y sus alternativas en caso de poca respuesta o alergia medicamentosa.

**Faringoamigdalitis estreptocócica.** Es producida por estreptococos  $\beta$ -hemolítico del grupo A y es frecuente en niños y adultos jóvenes. Cursa con una amigdalitis y faringitis aguda de comienzo brusco acompañada de malestar general, náuseas, vómitos, cefalea, dolor abdominal (particularmente en niños) y fiebre mayor de 38 °C; localmente, dolor de garganta que se acentúa al tragar, edema y enrojecimiento de la faringe, lesiones petequiales en el paladar blando, exudados blancoamarillentos sobre las amígdalas e inflamación de la úvula, linfadenopatías dolorosas cervicales anteriores y leucocitosis mayor de  $12 \times 10^9/L$ . Se pueden ocasionar abscesos periamigdalinos, sinusitis, otitis media, mastoiditis y erupción escarlatiniforme; así como complicarse

posteriormente con glomerulonefritis aguda y fiebre reumática. La faringitis estreptocócica se confunde frecuentemente con la faringitis viral, razón por la cual se deben hacer cultivos faríngeos para tomar las medidas terapéuticas acertadas. La presencia de conjuntivitis, tos, disfonía, coriza, estomatitis y diarrea sugieren una etiología viral. En adultos y niños mayores de 27 kg, el tratamiento consiste en las siguientes alternativas: penicilina V (fenoximetil penicilina) 250 mg vía oral c/8 h o 500 mg c/12 h por 10 días; penicilina G benzatina 1,2 millones IM, dosis única, aunque se puede repetir a las 48 horas, de ser necesario; erradica el estreptococo en un 90%. En caso de alergia a la penicilina se recomienda azitromicina por 3 días o claritromicina por 7 días; cefalosporinas de primera generación (cefalexina, cefadroxilo) por 7 días. En caso de interferencia con microorganismos resistentes que produzcan falla del tratamiento o episodios recurrentes, se indica clindamicina o amoxicilina-ácido clavulánico por 7 días.

**Impétigo “piodermitis”.** Es una infección superficial de la piel, frecuente en niños y personas que viven en hacinamiento, con mala higiene y desnutrición, especialmente en climas húmedos y cálidos. En algunos países se le conoce como “brasa”. El germen frecuentemente encontrado es *S. pyogenes* (serotipo M); a veces se asocia *Staphylococcus aureus* y, en el recién nacido es más común *S. agalactiae*. El impétigo se caracteriza por vesículas y pústulas que se rompen con facilidad, se cubren de una costra amarillenta color miel (meliséricas) y están rodeadas de un halo eritematoso. Se ubican en áreas expuestas, sobre todo en la cara, orificios nasales y miembros inferiores; las lesiones nuevas se deben probablemente a autoinoculación. Son indoloras y rara vez se acompañan de síntomas constitucionales. Algunas cepas nefritógenas pueden desencadenar glomerulonefritis. La elevación de los títulos de ASTO es menor que en los casos de faringitis. El tratamiento de estas lesiones consiste en el lavado cuidadoso de las costras con agua y jabón y antibióticos tópicos como mupirocina al 2% (solo en lesiones poco numerosas), tres veces al día, durante 7-12 días y otros como la bacitracina o neomicina. En casos graves se deben usar los antibióticos como en la faringitis por *S. pyogenes*, y cuando se asocia *S. aureus* las isoxazolil-penicilinas, cefalosporinas de primera generación o amoxicilina-ácido clavulánico. Los antihistamínicos se usan para prevenir el rascado por el prurito. En el impétigo buloso del recién nacido, las vesículas, ampollas y pústulas aparecen sobre un área eritematosa y es causado por *Staphylococcus aureus* (phago II), que a través de una toxina puede comprometer todo el cuerpo y ocasiona el **síndrome de piel escaldada**; se usan los mismos antibióticos mencionados anteriormente.

**Ectima o impétigo ulcerado.** Está constituido por una ampolla o pústula que rápidamente crece y se ulcera; la lesión es de forma redondeada u ovalada, de 1 a 3 cm de diámetro, rodeada de un halo rojo, edematoso y cubierta de una costra gruesa, adherente y color pardo oscuro, que al desprenderse deja al descubierto una úlcera infiltrada, purulenta y con bordes elevados.

Por lo general, las lesiones son una o pocas y se localizan en las piernas, dorso del pie y, con menor frecuencia, en nalgas y muslos. El tratamiento consiste en el ablandamiento de la costra con agua jabonosa tibia; luego, limpieza con agua oxigenada, aplicación de un ungüento antiséptico y vendaje.

**Erisipela.** Se trata de una infección superficial frecuente en miembros inferiores (85%) y en menor porcentaje en la cara (erisipela facial), que abarca la nariz, los párpados y las mejillas.

Es producida generalmente por estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo A, ocasionalmente por microorganismos de los grupos C y G y eventualmente por *S. aureus*. Se debe a la inflamación y obstrucción de los linfáticos superficiales de la piel. El inicio es brusco y se acompaña de manifestaciones sistémicas como malestar general, cefalea, vómitos, fiebre elevada y escalofríos. La lesión cutánea consiste en una placa edematosa superficial, caliente, tensa, de color rojo oscuro brillante bien delimitada, muy dolorosa y sensible al tacto, con un borde elevado y bien definido circundada por piel normal. Pueden desarrollarse vesículas, flictenas, petequias y equimosis. Aparece por lo general a la semana de haber ocurrido una abrasión o erosión superficial de la piel, así como en pacientes con tiña del pie o de las uñas. Cuando la lesión se extiende profundamente en el tejido subcutáneo recibe el nombre de **celulitis**.

Cuando la erisipela no se trata oportunamente puede complicarse con diseminación local o hematógena, sepsis complicada con neumonía, meningitis o endocarditis. Localmente, se produce alteración de la piel por la obstrucción de los vasos linfáticos. El tratamiento consiste en reposo, analgésicos y curas locales mediante compresas de solución de Burow o solución saturada de sulfato de magnesio. El tratamiento con antibióticos es a base de penicilina G 1 a 2 millones cada 4 horas, y para casos leves a moderados penicilina benzatina 1,2 millones U IM, penicilina procaina, 1,2 millones IM c/12 h por 7 a 10 días, o tratamiento oral con aminopenicilinas por 7 a 10 días.

**Escarlatina.** Es ocasionada por *S. pyogenes*, que produce exotoxinas pirógenas estreptocócicas A, B y C (antes denominadas toxinas eritrógenas o de la escarlatina). Es una enfermedad frecuente en los niños que se caracteriza por una faringoamigdalitis seguida de un exantema o eritema cutáneo difuso que aparece al segundo día de la enfermedad; es de color rojo vivo con muchas pápulas minúsculas de un rojo más oscuro que al tacto da la sensación como “papel de lija”, y un enantema con lengua de color rojo vivo y papilas rojas prominentes (aspecto de fresa o frambuesa). El exantema desaparece alrededor del octavo día y coincide con la desaparición de la fiebre y mejoría del dolor de garganta, seguida de una descamación característica palmoplantar. La escarlatina se debe diferenciar de la rubéola, el sarampión, la mononucleosis infecciosa y las erupciones *escarlatiniformes* producidas por medicamentos. El tratamiento consiste en medidas generales como reposo, analgésicos (acetaminofeno curas locales con compresas de solución de Burow o solución saturada de sulfato de magnesio y colutorios suaves para aliviar las molestias faríngeas). La penicilina es el antibiótico de elección.

**Artritis reactiva postestreptocócica.** Es un cuadro de artritis aguda inmune que ocurre tras una infección faríngea por el estreptococo  $\beta$ -hemolítico; a diferencia de la fiebre reumática ocurre a menos de dos semanas del proceso faríngeo y no presenta los clásicos criterios de Jones. Predomina en mujeres adultas, no es migratoria, es mono u oligoarticular, compromete principalmente rodillas o tobillos, dura varias semanas o meses y no deja secuelas. Puede cursar con eritema nudoso, eritema multiforme y hepatitis colestásica transitoria. El laboratorio revela elevación del título de antiestreptolisinas y antidesoxirribonucleasa B (anti-DNAse B). Se usa la penicilina para el tratamiento de la infección faríngea, AINE y corticoesteroides.

**Enfermedad estreptocócica invasiva.** Es definida como una infección asociada al estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A en sitios corporales normalmente estériles e incluye tres síndromes

clínicos que se pueden superponer: síndrome de *shock* tóxico estreptocócico, fascitis necrosante y aislamiento de estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A en sitios normalmente estériles en pacientes que no cumplen los criterios del síndrome de *shock* tóxico o fascitis necrosante.

**Síndrome de choque tóxico estreptocócico.** Se diferencia de los otros dos por la presencia de choque y una falla multiorgánica temprana en el curso de la enfermedad, con una mortalidad del 30%. Se caracteriza por una erupción eritematosa generalizada descamativa que puede progresar rápidamente a la necrosis de los tejidos blandos y producir fascitis necrosante, miositis y gangrena. El mecanismo patogénico no está bien definido, pero parece estar relacionado con exotoxinas pirógenas estreptocócicas. Este síndrome debe reunir los siguientes criterios:

1. Aislamiento del estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A.
2. Signos clínicos de gravedad:
  - Hipotensión: Adulto con PAS <90 mm Hg.
  - Dos de los signos siguientes: insuficiencia renal aguda, plaquetas <100 x 10<sup>9</sup>/L, CID, compromiso hepático (elevación de AST, ALT y bilirrubina), SDRA y choque.

En cuanto a tratamiento, la clindamicina parece ser más eficaz que la penicilina debido a que suprime y modula la producción de exotoxinas y citocinas, según se ha demostrado en estudios *in vitro*. Sin embargo, no debe usarse sola debido a que una pequeña proporción de cepas de estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A es resistente a clindamicina. Se recomienda penicilina G más clindamicina por 4 semanas; como alternativa, vancomicina en casos de alergia a penicilina o bacteriemias importantes. Se ha demostrado mejor supervivencia con el uso adicional de inmunoglobulina intravenosa a una dosis inicial de 2 g, seguida de 0,4 a 1g/kg/día por 5 días.

**Fascitis necrosante.** La infección puede ocurrir espontáneamente o tras un traumatismo menor, infección por varicela o presentarse como infección de una herida quirúrgica. Es la llamada “gangrena por estreptococos  $\beta$ -hemolíticos”; infección que afecta las fascias y planos aponeuróticos superficiales y profundos. Inicialmente, la piel no se aprecia afectada, en comparación con el tejido subcutáneo, hay inflamación difusa y dolorosa, apariencia de piel de naranja, eritema y, más tarde, formación de flictenas. En etapas avanzadas, la piel se torna de un color rojizo o negruzco por la presencia de necrosis, intenso dolor e hipersensibilidad local que evoluciona a la anestesia, debido a que se producen infartos de los nervios cutáneos. El cuadro clínico se caracteriza también por fiebre alta, escalofríos, malestar general y facies tóxica. Un cuadro similar es la “miositis estreptocócica”, pero en este caso ocurre formación de abscesos en el propio músculo y con escasa o nula afectación de la aponeurosis y de la piel adyacente. Además del uso de antibióticos (ya descrito), debe hacerse desbridamiento y drenaje de todo el tejido necrótico, lo cual puede incluir amputación, en vista de la gravedad del cuadro y su rápida progresión a la sepsis grave y muerte.

**Infecciones por estreptococos anaerobios.** Los estreptococos *anaerobios* son generalmente saprófitos de la piel y ciertas cavidades como la boca y vagina. La erosión de la piel y mucosas por lesiones mecánicas origina inflamaciones subagudas o crónicas fétidas, pútridas o gangrenosas como en las infecciones crónicas de las amígdalas, raíces dentarias, infección de heridas quirúrgicas, osteomielitis, artritis séptica, senos maxilares, oído medio, endocardio, vías bilia-



res, tracto urinario, apéndice y órganos genitales femeninos (enfermedad inflamatoria pélvica y sepsis puerperal). Ante todo es fundamental el drenaje quirúrgico de los focos infecciosos accesibles y hacer cultivos y antibiogramas. Si el microorganismo es sensible a la penicilina se emplea la penicilina G, y como alternativa la clindamicina o metronidazol, más ceftriaxona.

**Infecciones por *Streptococcus agalactiae*.** Produce sepsis y meningitis neonatal, infección puerperal, infecciones del tracto urinario, endocarditis e infección de úlceras diabéticas. Se recomienda la penicilina G; sin embargo, como cobertura empírica inicial se usa la ampicilina asociada a gentamicina. Embarazadas colonizadas a las 37 semanas con *S. agalactiae* (cultivo de secreción vaginal positivo) o que además presenten parto prematuro (<37 semanas), ruptura prematura de membranas (>18 h) o fiebre durante el parto, deben recibir penicilina G 5 millones de U inicialmente y luego 2,5 c/4 h hasta el parto; igualmente se debe tratar el neonato. Otras alternativas son cefazolina, clindamicina o vancomicina.

**Infecciones por *Streptococcus viridans*, *S. gallolyticus*.** Es una causa frecuente de endocarditis bacteriana subaguda en válvulas nativas. Se usa la penicilina G por 4-6 semanas asociada a la gentamicina a la dosis habitual por dos semanas. En caso de alergia o efectos adversos a la penicilina se puede usar vancomicina más gentamicina o ceftriaxona asociada a gentamicina.

**Meningitis y neumonías (*Streptococcus pneumoniae*).** Se usa la ceftriaxona o cefotaxima; vancomicina o linezolid. Otras alternativas para condiciones menos graves son clindamicina y quinolonas respiratorias (levofloxacino, moxifloxacino).

**Bacteriemias, endocarditis, meningitis e infecciones complicadas del tracto urinario (Enterococos).** Se usa la penicilina G (hasta 30 millones/día) o ampicilina (12 g/día) combinada con gentamicina. Como alternativa, ampicilina más ceftriaxona o cefotaxima; vancomicina asociada a la estreptomomicina o gentamicina o linezolid sola.

## Bibliografía

- Avire NJ, Whiley H, Ross K. A review of *Streptococcus pyogenes*: public health risk factors, prevention and control. *Pathogens*. 2021; 10: 248-253.
- Bartoszko JJ, Elias Z, Rudziak P, Lo CKL, Thabane L. Prognostic factors for streptococcal toxic shock syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Dec 1; 12(12): e063023. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063023.PMID.
- Bobadilla FJ, Novosak MG, Cortese IJ et al. Prevalence, serotypes and virulence genes of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women with 35-37 weeks of gestation. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 73-79.
- Castro SA, Dorfmueller HC. A brief review on Group A *Streptococcus* pathogenesis and vaccine development. *R Soc Open Sci*. 2021; 8: 20199.
- Edwards MS, Baker CJ. Group B streptococcal infections in elderly adults. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 839-847.
- Hasham S, Matteucci P, Stanley PRW, Hart NB. Necrotizing fasciitis. *BMJ*. 2005; 330: 830-833.
- Jansen ThA, Jansen M, Jong AJL, Jeurissen MEC. Post-streptococcal reactive arthritis: a clinical and serological description, revealing its distinction from acute rheumatic fever. *J Intern Med*. 1999; 245: 261-267.
- Karampatsas K, Davies H, Mynarek M, Andrews N, Heath PT. Clinical risk factors associated with late-onset invasive Group B *Streptococcal* disease: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2022 Sep 30; 75(7): 1255-1264.
- Norrby SR, Chang J, Stewart JA, et al. Relief of symptoms in patients with group A  $\beta$ -hemolytic *Streptococcus tonsillopharyngitis* comparison between telithromycin and penicillin V. *Scandinavian J Infect Dis*. 2003; 35(4): 223-225.



- Rodríguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 1855-1864.
- Schmutzler L, Mirna M, Hoppe UC, Lichtenauer M. From Streptococcal pharyngitis/tonsillitis to myocarditis: a systematic review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 May 25; 9(6): 170-176.
- Sherwood E, Vergnano S, Kakuchi I, Bruce MG. Invasive Group A streptococcal disease in pregnant women and young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jul; 22(7): 1076-1088.
- Stevens D, Bisno A, Chambers H, Everett D, Dellinger P, Goldstein E, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *CID*. 2005; 41: 1373-1406.
- Van Der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet*. 2009; 374: 1543-1548.

## CAPÍTULO 62

# INFECCIÓN POR PSEUDOMONAS

VILEDY VELÁSQUEZ-GONZÁLEZ, ANDREA LUISANA MARICUTO-MADRUGA,  
JOSÉ CEDEÑO-MORALES

### INTRODUCCIÓN

Las *Pseudomonas* son bacterias del género *Pseudomonas*, familia *Pseudomonadaceae*. Los miembros de este grupo, morfológicamente son bastones rectos o ligeramente curvados con flagelos polares; presentan un mecanismo aeróbico, pero ninguna especie es fermentativa. Tienen suma importancia médica debido a su alta frecuencia como patógenos oportunistas que causan infecciones, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, con asistencia respiratoria mecánica, quemados y aquellos con neutropenia; también son conocidas por su capacidad de desarrollar mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. La clasificación de estas bacterias ha sido objeto de cambios; la denominada anteriormente *Pseudomonas maltophilia* ha pasado a ser del género *Stenotrophomonas*, y las conocidas como *P. mallei* y *P. pseudomallei* pertenecen ahora al género *Burkholderia*.

Se conocen más de 215 especies, pero la más patógena para el humano es *Pseudomonas aeruginosa*. La escasa exigencia para su desarrollo, su gran afinidad por el agua (hidrofilia) y la enorme resistencia frente a los desinfectantes y antibióticos favorece que *Pseudomonas* sean responsables de un alto porcentaje de infecciones intrahospitalarias, aunque esto varía según la epidemiología; la mortalidad oscila entre 35%-70%. El microorganismo se transmite a través de las manos e indumentaria del personal de salud.

La toxicidad de estos microorganismos se debe en parte a dos productos bacterianos constitutivos: los extracelulares o exotoxinas y las **endotoxinas** (componentes estructurales del microorganismo) como lipopolisacárido, enterotoxina, lectinas citoplasmáticas, *neuraminidasa* y, las *fimbrias* de la superficie que le permiten adherirse a los tejidos. El *lipopolisacárido* es una endotoxina capaz de desencadenar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de la sepsis y el *shock* endotóxico, y la *enterotoxina* es causante de diarreas. Entre las **exotoxinas** están las *hemolisinas*, responsables de lesiones hemorrágicas e infección respiratoria. El 90% de las *pseudomonas* produce exotoxinas como la “A”, de gran interés clínico, debido a que es altamente letal y produce necrosis hepática, hemorragias pulmonares y renales. De igual manera, la *proteasa alcalina* es causante de necrosis y hemorragias en diferentes órganos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones se producen en pacientes hospitalizados, en especial los que están inmunocomprometidos. Pueden aparecer en muchos sitios anatómicos, entre ellos, la piel, el tejido subcutáneo, los oídos, hueso, los ojos, las vías urinarias, los pulmones y las válvulas cardíacas. También es causa frecuente de infecciones en las unidades de cuidados intensivos. Los pacientes con fibrosis quística tienen el riesgo de adquirir infecciones por *P. aeruginosa* extrahospitalaria.

**Infecciones de la piel y tejidos blandos.** En los pacientes quemados, *Pseudomonas* pueden colonizar los tejidos desvitalizados y causar infección y/o bacteriemia. Las heridas punzantes profundas de los pies a menudo pueden infectarse por estos microorganismos; dar origen a fístulas, celulitis y osteomielitis. La foliculitis adquiridas en tinas de baño o salones de hidroterapia suele ser por *P. aeruginosa*; esta causa una erupción pustulosa y pruriginosa alrededor de los folículos pilosos.

**Otitis externa aguda (oído del nadador).** Es la infección más común por *Pseudomonas* en el oído. Una forma más grave, denominada *otitis externa maligna*, puede desarrollarse en pacientes diabéticos.

**Ectima grangrenoso.** Es una lesión de la piel que aparece en pacientes neutropénicos. Se caracteriza por la aparición de áreas eritematosas con úlcera centrales, de color púrpura-negruzco, de aproximadamente 1 cm de diámetro y ocurre con mayor frecuencia en áreas húmedas, como las zonas axilar, inguinal o anogenital.

**Infecciones de las vías aéreas.** *P. aeruginosa* es una causa frecuente de neumonía asociada con el respirador en unidades de cuidados intensivo. La bronquitis por *Pseudomonas* es común en las etapas avanzadas de la fibrosis quística.

**Compromiso ocular.** Suele manifestarse como úlceras de la córnea, más a menudo después de un traumatismo; aunque en algunos casos se ha atribuido a la contaminación de lentes de contacto o de sus líquidos de limpieza.

**Otras infecciones.** *Pseudomonas* son causa frecuente de infecciones urinarias intrahospitalarias, en especial en pacientes que han sido sometidos a sondaje vesical, litiasis renal, intervención urológica o que padezcan uropatías obstructivas. En raras ocasiones, *Pseudomonas* causa endocarditis bacteriana aguda, generalmente en prótesis valvulares de pacientes que han tenido cirugías cardíacas abiertas o en válvulas naturales de adictos a las drogas inyectables. La bacteriemia se genera por la administración de líquidos intravenosos, medicamentos, o antisépticos contaminados, que se usan al colocar la vía venosa.

## DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar del género *Pseudomonas* como responsable de infecciones en pacientes hospitalizados, principalmente en aquellos sometidos a ventilación mecánica, neutropénicos y quemados. También en pacientes inmunocomprometidos. La infección localizada puede producir un “aroma frutal”, y tener un color verdoso debido a la producción de sustancias como la piocianina, pioverdina y fluoresceína.

El diagnóstico de las infecciones por *Pseudomonas* se establece a partir de cultivos del microorganismo en muestras obtenidas del sitio de la infección: sangre, lesiones de la piel, ojos, líquidos de drenaje, orina y líquido cefalorraquídeo. También se deben hacer pruebas bioquímicas y de susceptibilidad. Un bacilo no fermentativo de lactosa y oxidasa negativo hace pensar en *P. aeruginosa*. Con respecto al antibiograma y la sensibilidad a los antibióticos, refleja en algo la especie de este género; por ej., si es sensible a trimetoprim/sulfametoxazol, supuestamente no es la especie aeruginosa, sino *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia cepacia* o *Stenotrophomonas maltophilia*.

## TRATAMIENTO

Como se mencionó antes, una de las características del género *Pseudomonas* es su resistencia antimicrobiana. Es decir, además de ser un agente oportunista e hidrofílico es genéticamente antimicrobiano resistente. En efecto, varios de sus componentes patogénicos como la cápsula, el glicocálix y el polímero alginato, frecuentes en muchas cepas, forman parte de las barreras contra la acción antibacteriana; así como también la capacidad de producir *betalactamasas*, *aminoglucosidasas* y más recientemente *carbapenemasas*, inducidas por exposición a estos antibióticos. Es importante recordar la importancia de revertir el estado de susceptibilidad del huésped como condición indispensable para un efectivo tratamiento y prevención de infecciones oportunistas, como, por ej., el esmerado control del diabético, adecuada nutrición, uso prudente de los corticoesteroides, y en los pacientes hospitalizados, el uso de medidas protectoras como el simple lavado de manos, el recambio de material de aspiración y el cuidado de nebulizadores.

La sensibilidad de *Pseudomonas* a los radicales ácidos (acidofobia) permite el uso de soluciones de ácido acético para el manejo tópico de infecciones locales; lo mismo que la acción antipseudomonas del grupo carboxilo (COOH) de las carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) y del monobactámico (aztreonam); así como el grupo propilcarboxilo de la ceftazidima. Todos esos antibióticos han sido utilizados contra infecciones por *Pseudomonas*, pero su efectividad ha mermado con el transcurso del tiempo, por lo que son preferibles las ureidopenicilinas (piperacilina), en lugar de las carboxipenicilinas y el aztreonam; sin embargo, se pueden usar como alternativa, pero nunca como monoterapia. La combinación de piperacilina con tazobactam (inhibidor de *betalactamasa*) y asociada a los aminoglucósidos es una asociación excelente contra *Pseudomonas*. Ceftazidima, ciprofloxacino, carbapenémicos (imipenem y meropenem) y cefepima pueden ser efectivos como terapia única, sobre todo en pacientes no graves; sin embargo, generalmente se recomienda combinarlos con aminoglucósidos. El doripenem tiene efecto *antipseudomonas* pero no se ha demostrado que sea superior al imipenem. La administración inhalatoria, como terapia preventiva, de tobramicina, amikacina, aztreonam, ciprofloxacino o colimicina se usa en enfermos con fibrosis quística y con ventilación mecánica. En condiciones como la otitis externa maligna es importante la desbridación quirúrgica. Pueden aparecer *P. aeruginosa* resistentes en pacientes tratados con ceftazidima, cefepima, ciprofloxacino, gentamicina, meropenem, imipenem o doripenem. Muchas veces son necesarios antibióticos usados en el pasado (por ej., colistina) para tratar las infecciones que involucran especies de *Pseudomonas* multirresistentes. Ceftolozana/tazobactam mantienen actividad contra muchas cepas multirresistentes de *P. aeruginosa*.

Debido a la dificultad de erradicar la infección por *Pseudomonas* se buscan alternativas como la inmunoterapia (vacunación) de pacientes susceptibles, sustancias inhibidoras de la encapsulación por el glicocálix bacteriano, agentes quelantes de hierro, uso de bacteriófagos y otros mecanismos tendientes a disminuir su virulencia.

## **Bibliografía**

- Hurley MN, Cámara M, Smyth AR. Novel approaches to the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2012 [citado el 29 de enero de 2022]; 40(4): 1014-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22743672/>.
- Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* [Internet]. 2012 [citado el 29 de enero de 2022]; 16(6): R218. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23148736/>.
- Lee J-E, Song J-J, Oh S-H, Chang SO, Kim C-H, Lee JH. Prognostic value of extension patterns on follow-up magnetic resonance imaging in patients with necrotizing otitis externa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2011 [citado el 29 de enero de 2022]; 137(7): 688-93. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/1108130>.
- Lutz JK, Lee J. Prevalence and antimicrobial-resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in swimming pools and hot tubs. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2011 [citado el 29 de enero de 2022]; 8(2): 554-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21556203/>.
- Mena KD, Gerba CP. Risk assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in water. *Rev Environ Contam Toxicol* [Internet]. 2009 [citado el 29 de enero de 2022]; 201: 71-115. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19484589/>.
- Morgan DJ, Rogawski E, Thom KA, Johnson JK, Perencevich EN, Shardell M, et al. Transfer of multi-drug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. *Crit Care Med* [Internet]. 2012 [citado el 29 de enero de 2022]; 40(4): 1045-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22202707/>.
- Pier GB, Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa* in Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier; 2005.
- Pseudomonas aeruginosa* infections [Internet]. Medscape.com. 2021 [citado el 29 de enero de 2022]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/226748-overview>.

## CAPÍTULO 63

# INFECCIONES POR GÉRMENES ANAERÓBICOS

MARÍA EUGENIA LANDAETA, JOSÉ CEDEÑO-MORALES

### INTRODUCCIÓN

Los anaerobios son microorganismos cuya proliferación requiere una tensión de oxígeno reducida. Según sus requerimientos, las bacterias se clasifican en anaerobios estrictos, si no toleran el oxígeno; facultativos si pueden sobrevivir en ambientes con o sin oxígeno, microaerófilos si toleran bajas tensiones del mismo y aerobios estrictos si lo necesitan para la subsistencia. La mayoría de las bacterias anaeróbicas forman parte de la flora normal de las mucosas: orofaringe, piel, intestino y tracto genital femenino. Las infecciones anaeróbicas son casi siempre mixtas (con participación de aerobios) porque provienen de sitios colonizados por estas bacterias. El ejemplo más evidente es el intestino grueso, donde existe una flora polimicrobiana de anaerobios y aerobios, en una proporción de 1.000:1, hecho este que ha llevado a la práctica ordinaria de tratamiento con amplia cobertura ante la presencia de una infección intraabdominal.

Las infecciones anaeróbicas, generalmente se presentan en pacientes con enfermedades vasculares obstructivas, traumatismos, tumores, presencia de cuerpos extraños, estados de *shock*, uso previo de antibióticos (antibacterianos aeróbicos) y otras enfermedades que de alguna forma favorecen condiciones hipóxicas (diabetes mellitus, uremia, enfermedades crónicas y cáncer).

Los gérmenes anaeróbicos que comúnmente afectan al humano se describen abreviadamente en la siguiente clasificación:

#### Gérmenes grampositivos

- **Bacilos esporulados:** *Clostridium* (*botulinum*, *tetani*, *perfringens* o *welchii* y *difficile*).
- **Bacilos no esporulados:** *Actinomyces* (*bovis* e *israelii*), *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*.
- **Cocos anaerobios:** *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* y *Streptococcus* microaerófilos.

#### Gérmenes gramnegativos

- **Bacilos:** *Bacteroides* (*fragilis*, *oralis*, *vulgatus*, *thetaiotaomicron*, *distasonis* y *ovatus*), *Prevotella* y *Fusobacterium* (*nucleatum* y *necrophorum*).
- **Cocos:** *Veillonella* *alcalescens* y *Parvula*.

A pesar de que existen cientos de anaerobios; alrededor de dos tercios de los encontrados en la práctica médica están representados por *Bacteroides fragilis* y *melaninogenicus*, *Streptococcus* microaerófilos, *Fusobacterium nucleatum*, *Clostridium perfringens* y otros cocos grampositivos.

Existe un predominio del tipo de anaerobios según ciertas áreas determinadas, tales como:

- **Orofaringe:** *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Clostridium* y *Streptococcus*.
- **Colon:** El 99% de la flora normal del colon pertenece a los anaerobios: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces* y *Clostridium perfringens*.
- **Tracto urogenital femenino:** *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces israelii*, *Peptococcus* y *Streptococcus* microaerófilos.

## INFECCIONES PRODUCIDAS POR GÉRMENES ANAERÓBICOS

**Infecciones pulmonares.** Se observan frecuentemente en pacientes con alteración del estado de consciencia, lo cual favorece la broncoaspiración de contenido bucofaringeo: estado de embriaguez, anestesia general y convulsiones; así como también en trastornos de la función esofágica, aspiración de cuerpos extraños o contenido gástrico y en enfermedades pulmonares crónicas como las bronquiectasias. Otro factor favorecedor es la mala higiene dentaria (piorrea) y su gran volumen de colonización bacteriana anaeróbica orofaríngea. Los cuadros clínicos resaltantes son neumonía por aspiración, neumonía necrosante, absceso pulmonar y empiemas; en cuyos pacientes es notable la presencia de **expectoración fétida**.

**Infecciones abdominales.** Se presentan como peritonitis (localizada o generalizada) y abscesos intraabdominales, consecuencia de la contaminación peritoneal por contenido intestinal. Si proviene del colon, como la apendicitis aguda gangrenosa, diverticulitis perforada, ruptura intestinal (por traumatismos, cirugía o neoplasias) o isquemia intestinal, se consiguen coliformes, anaerobios y enterococos; con predominio de *E. coli* y *Bacteroides fragilis*; además, *Peptostreptococcus*, *Prevotella* y especies de *Fusobacterium*. Si proviene del intestino delgado o estómago predominan gérmenes aeróbicos y se agregan algunos anaerobios y *Candida* spp.

En la práctica clínica, habitualmente no se practican cultivos para anaerobios porque se presume su existencia; igualmente, no son costo-efectivos, y los laboratorios no los hacen de manera rutinaria.

Para corroborar la sospecha de infección anaeróbica, se dispone del frotis de Gram, que por el aspecto y diversidad de las bacterias visualizadas orienta hacia una etiología polimicrobiana. De manera que según el tipo de infección, los clínicos predicen la posibilidad de anaerobios y, por consiguiente, se indica la antibioticoterapia específica. Esta actitud ha disminuido las complicaciones secundarias por *Bacteroides fragilis*, cuya estructura capsular polisacárida facilita la formación de abscesos abdominales. Por otra parte, su común acompañante, *E. coli*, tiende a producir la diseminación sistémica de la enfermedad. Aunque ambos actúan en una relación sinérgica en el desarrollo de la infección.

**Infecciones ginecológicas.** El tracto genital femenino es un reservorio de anaerobios, en la proporción de 10:1 sobre los aerobios, por tanto están involucrados en patologías como salpin-



gitis, endometritis, pelviperitonitis, abscesos tubo-ováricos y vulvovaginitis. En estos casos es frecuente encontrar un **flujo vaginal fétido** y gaseoso; además dolor intenso a la movilización del cuello uterino con el tacto genital. Se presenta por lo común en condiciones como puerperio, dispositivos intrauterinos, aborto espontáneo y provocado, parto prolongado, ruptura prematura de membranas, hemorragia posparto, cirugía ginecobstétrica y radiaciones. La **vaginosis bacteriana** es otra infección en la que predominan los anaerobios (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Mobiluncus* y *Peptostreptococcus species*) y hay un cambio en la ecología bacteriana vaginal (reemplazo de *Lactobacillus* de la flora normal). El flujo vaginal tiene olor a “pescado”.

**Infecciones de tejidos blandos.** Se hallan frecuentemente en lugares donde hay condiciones adecuadas de anaerobiosis, por ej., en estados con compromiso de la irrigación sanguínea como en úlceras de decúbito, pies del diabético; así como también en sitios vecinos a mucosas como abscesos perirectales y orofaríngeos (periodontales y radiculares). Hay 2 tipos de infección graves y que están relacionadas con la mucosa oral: **angina de Ludwig**, infección periodontal con celulitis submandibular que produce dolor, trismo, desplazamiento posterosuperior de la lengua, disfagia y disnea; que a veces amerita la traqueostomía, y el **síndrome de Lemierre** producido por *F. necrophorum*; es una infección del compartimiento posterior del espacio faríngeo lateral con tromboflebitis séptica secundaria de la vena yugular interna. Este microorganismo posee una potente toxina, responsable fundamental del proceso patogénico.

Una infección, también grave pero cercana a la mucosa genitourinaria y anal, es la **gangrena de Fournier**; una fascitis necrosante del área perineal frecuente en pacientes diabéticos. Otra afección con componente anaeróbico es la ocasionada por mordeduras de animales o humanos, o por abscesos cerebrales producto de bacteriemias provenientes de un foco, con predominio de anaerobios.

**Compartimientos óseos.** Aunque los anaerobios cumplen un papel poco relevante en el tejido óseo, se describen casos de osteomielitis por contigüidad a úlceras cutáneas como el pie diabético. También en casos de sinusitis, mastoiditis y otitis media; sobre todo en procesos crónicos.

## CARACTERÍSTICAS QUE ORIENTAN A UNA INFECCIÓN ANAERÓBICA

1. Localización de la infección en las proximidades de una superficie mucosa.
2. La zona comprometida presenta secreción de olor fétido, tejido necrótico con gangrena, presencia de gas y formación de pseudomembranas, además de coloración negruzca (*Prevotella melaninogenica*) o formación de gránulos amarillos (*Actinomyces*).
3. Sitios donde hay obstrucción vascular.
4. Uso intenso e indiscriminado de antibióticos de “amplio espectro” que eliminan aerobios y favorecen la proliferación de gérmenes anaeróbicos.
5. Falla de respuesta a los antimicrobianos aeróbicos.
6. Infecciones en que la tinción de Gram revela diferentes morfologías, tamaño y coloración de bacterias.
7. Cultivo negativo sin que se explique por uso previo de antibióticos, sobre todo si se observan bacterias en la coloración de Gram.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección intraabdominal, ejemplo más obvio de infección mixta (aerobia y anaerobia), depende de si es simple o complicada. En el primer caso está restringida a un solo órgano y no se extiende al peritoneo; su tratamiento puede ser quirúrgico y siempre asociado con antibióticos; si se hace la cirugía, los antimicrobianos se deben emplear por poco tiempo (3 a 5 días). Los pacientes con diverticulitis del colon se tratan por lo general, solo con antibióticos. Es oportuno recordar que la colitis pseudomembranosa, infección por el anaerobio *Clostridium difficile*, se trata con metronidazol; o vancomicina por vía oral, dada su pobre absorción; como alternativa, no olvidar el trasplante fecal.

Los pacientes complicados con peritonitis focalizada o generalizada requieren lo que se ha llamado **control del origen** (eliminar la causa) asociado a los antimicrobianos. Es necesario el drenaje de abscesos, el desbridamiento del tejido necrótico y las fasciotomías; procedimientos estos que mejoran la irrigación sanguínea y oxigenan las áreas comprometidas; a veces es imprescindible la cirugía extensa y la amputación de miembros. Habitualmente se inicia el tratamiento empírico con antibióticos que cubran infecciones polimicrobianas sin necesidad de incluir rutinariamente al enterococo, según las “Pautas de la Sociedad de Infecciones Quirúrgicas (SIS) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)”. La regla es usar cirugía y antibióticos simultáneos y, preferiblemente, iniciar primero los medicamentos, como sucede en la apendicitis aguda, para reducir la frecuencia de complicaciones posquirúrgicas; por supuesto, sin retrasar la cirugía.

Actualmente hay una serie de antibióticos de extraordinario valor contra los gérmenes anaeróbicos: metronidazol, clindamicina, penicilina G, algunas de las cefalosporinas y los carbapenémicos. También la tigeciclina y una fluoroquinolona con propiedad antianaeróbica como el moxifloxacino. Debe quedar claro que cuando se emplea un antianaeróbico, como metronidazol o clindamicina, este debe ir acompañado de antibióticos contra aeróbicos.

**Metronidazol.** Es un nitroimidazol muy efectivo contra la mayoría de bacterias anaerobias grampositivas y gramnegativas, excepto contra muchos estreptococos anaerobios, *P. acnes* y *Actinomyces*. Su actividad incluye *Gardnerella vaginalis* y *Helicobacter pylori*, así como también contra un grupo de protozoarios anaeróbicos (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y *Trichomonas vaginalis*). Ejerce su efecto bactericida mediante la reducción del grupo nitro del metronidazol (2-metil-5-nitro-imidazol), que se lleva a cabo en el interior del microorganismo; la forma activa reducida, distorsiona la estructura helicoidal del ADN y como consecuencia se inhibe la síntesis del ácido nucleico bacteriano. El tinidazol y ornidazol, de estructura química semejante al metronidazol, son una alternativa para el tratamiento de las infecciones anaeróbicas.

El metronidazol se absorbe casi por completo en el tubo digestivo, no es mayormente interferido por los alimentos; el pico sérico máximo se alcanza en 1 a 3 horas postingesta. La sobrevida sérica varía entre 7 a 9 horas; la mayor parte se metaboliza en el hígado por conjugación con el ácido glucurónico, algunos de cuyos metabolitos tienen actividad antibacteriana. Debido a que es de bajo peso molecular y se une escasamente a proteínas plasmáticas, se difunde fácilmente a todos los tejidos y humores del organismo. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria, por lo que se debe evitar en el primer trimestre del embarazo. Alcanza concentra-

ciones satisfactorias en empiemas, absceso hepático, vesícula y vías biliares, absceso cerebral, osteomielitis, secreciones vaginales purulentas, infecciones del miometrio y trompas de Falopio. El 15% se excreta sin modificaciones por la orina y el 14% por las heces; además, se elimina con la hemodiálisis. Sus efectos adversos son infrecuentes y de poca severidad, por ej., gusto metálico, glositis, estomatitis, candidiasis orofaríngea, náuseas y vómitos. Excepcionalmente puede producir colitis pseudomembranosa por sí misma, a pesar de que es el tratamiento de elección para infección por *Clostridium difficile*, desencadenada por muchos tipos de antimicrobianos. Tiene “efecto disulfiram” cuando se combina con ingesta alcohólica y potencia la acción anticoagulante de la warfarina sódica. A dosis altas ocasiona polineuropatía sensitiva con parestesias, ataxia, incoordinación motora y, esporádicamente, encefalopatía y convulsiones.

Es uno de los pocos fármacos bactericidas contra anaerobios; se puede asociar con la penicilina en casos de abscesos cerebrales, endocarditis y en infecciones anaeróbicas graves, cuando se requiera un efecto sinérgico y rápido. La dosis es de 1 g IV inicial; luego, 500 mg c/8 h. Aunque puede usarse la vía oral se prefiere la parenteral en pacientes críticos. La dosificación del metronidazol en la insuficiencia renal no se modifica, a no ser que la depuración de creatinina esté por debajo de 10 mL/minuto. Por el contrario, en pacientes con insuficiencia hepática, la dosis debe reducirse. En cuanto al tinidazol, su más cercano similar es de 800 mg IV de inicio, seguido de 800 mg IV al día o dividida c/12 h, hasta poder usar la vía oral.

**Clindamicina.** La clindamicina es un derivado clorado de la lincomicina aislado del *Streptomyces lincolnensis*. Es eficaz contra la mayoría de los anaerobios de importancia clínica, particularmente contra *Bacteroides fragilis*; aunque se ha descrito hasta un 25% de cepas resistentes por el desarrollo de plásmidos. Son bacteriostáticos, se conjugan exclusivamente a la subunidad 50-S de los ribosomas y suprimen la síntesis de proteínas de las bacterias.

Actúa en el mismo sitio que los macrólidos y el cloranfenicol, aunque no están estructuralmente relacionados. La clindamicina se absorbe casi por completo en el tubo digestivo, y no es interferida por los alimentos. El clorhidrato se absorbe mejor que el palmitato, y para la vía parenteral se emplea el fosfato de clindamicina. La sobrevida oral es de 2 a 8 horas; la mayor parte del fármaco es metabolizado por el hígado y los metabolitos se eliminan por el riñón y las heces. La vida media del fármaco no se modifica con alteraciones leves a moderadas de la función renal, pero se debe prolongar en casos de insuficiencia renal avanzada. La concentración sérica se eleva cuando existe deterioro de la función hepática, por lo que se debe reducir la dosis. El 10% del medicamento se excreta sin modificaciones por la orina y no se elimina por diálisis.

La clindamicina llega en concentraciones adecuadas a diferentes tejidos y humores del organismo: sistema respiratorio, líquido pleural y ascítico, tejidos blandos, próstata, apéndice cecal, huesos y articulaciones. En el hígado y vías biliares alcanza concentraciones 2 a 3 veces mayores que en el suero. No atraviesa la barrera hematoencefálica ni el globo ocular. Uno de los problemas más importantes es el riesgo de producir colitis pseudomembranosa; caracterizada por fiebre, dolor abdominal y diarrea con moco y sangre. Se debe a proliferación de *Clostridium difficile* en el colon. Sin embargo, afortunadamente, este tipo de complicación es relativamente infrecuente. Se trata con metronidazol (250 a 500 mg VO c/6 h por 7 a 15 días) o con vancomicina, por vía oral. Otros efectos adversos son erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson,

granulocitopenia, trombocitopenia, hipertrigliceridemia, reacciones anafilácticas, tromboflebitis local y elevación discreta de la ALT-GPT y la fosfatasa alcalina.

La clindamicina es un antibiótico útil en el tratamiento de la mayoría de las infecciones anaeróbicas, con excepción de infecciones del SNC, el globo ocular y el endocardio porque no es bactericida y por su escasa penetración en estas áreas. Es útil contra *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces* spp., *Propionibacterium* spp., *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *Peptococcus*, *Peptoestreptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Clostridium* y un alto porcentaje de *Bacteroides*. Además, tiene un moderado efecto sobre otros microorganismos, tales como *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum* y *Pneumocystis jirovecii*. Por eso tiene indicación en una variedad de condiciones clínicas de las cuales estos gérmenes son responsables, como, por ej., para neumonía neumocócica, absceso pulmonar, abscesos intraabdominales, peritonitis, encefalitis por *Toxoplasma gondii*, malaria grave y neumonía por *Pneumocystis*. La dosis depende de la vía de administración y la gravedad de la enfermedad. En casos leves el clorhidrato de clindamicina, 150 a 300 mg VO c/6 h, y en casos graves el fosfato de clindamicina, 600 a 900 mg IV c/8 h, asociado a los aminoglucósidos o fluroquinolonas; por la naturaleza polimicrobiana de las infecciones intraabdominales. En la toxoplasmosis se combina con pirimetamina y en el paludismo con primaquina para lograr un efecto sinérgico. Debido a su potencial efecto de disminuir la producción de toxinas tiene particular indicación en toxiinfecciones como el síndrome de *shock* tóxico por *Streptococcus* grupo A y en afecciones por *Clostridium perfringens*, los cuales se tratan asociados a la penicilina.

**Cloranfenicol.** Tiene una efectividad restringida, además del significativo riesgo de las reacciones adversas hematológicas. Su indicación podría estar reducida como alternativa en casos de fiebre tifoidea grave, enfermedades por rickettsias o en meningitis por *Haemophilus influenzae* resistente a otros compuestos.

**Penicilina.** La penicilina G (cristalina) es el fármaco de elección contra la mayoría de los anaerobios no productores de *betalactamasas*. Es muy efectiva contra gérmenes de la flora orofaríngea *Fusobacterium nucleatum* y *Peptoestreptococcus*, razón por la cual se emplea en el tratamiento de las infecciones anaeróbicas por encima del diafragma. Aparte del grupo *Bacteroides fragilis*, otros gramnegativos han incrementado su resistencia, entre ellos *Prevotella pigmentada* y *Porphyromonas* spp., *P. bivia*, *P. disiens*, *Bilophilawads worthia* y *Bacteroides splanchnicus*. La combinación de inhibidores de *betalactamasas* (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) con antibióticos betalactámicos (ampicilina, amoxicilina, piperacilina) puede tener actividad contra estos microorganismos productores de *betalactamasas*.

La penicilina G puede utilizarse sola o combinada con el metronidazol en el tratamiento de las infecciones graves por anaerobios como absceso cerebral e infecciones pleuropulmonares con el fin de ampliar la cobertura para todos los anaerobios. También en tejidos blandos, particularmente en infecciones por *Clostridium perfringens*. La dosis promedio en infecciones por anaerobios es de 20 a 24 millones IV diarias; en pacientes con insuficiencia renal, la dosis es de 3 millones al inicio seguida de 1,5 millones IV c/8 a 12 h.

**Cefalosporinas.** Las más recomendadas son las cefalosporinas de segunda generación como la cefoxitina, el cefotetan (aunque realmente son cefamicinas producidas por *Streptomyces* no por *cephalosporium*) y las de tercera generación (ceftizoxima). Estos antibióticos son útiles en

infecciones mixtas, pero poco efectivos contra *Bacteroides fragilis* y *Clostridium* spp., por tanto no deberían usarse solas en pacientes gravemente enfermos. Como todas las cefalosporinas, pueden producir hipersensibilidad y colitis pseudomembranosa.

**Carbapenémicos** (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem). Pertenecen al grupo de los betalactámicos; pueden emplearse como monoterapia por su espectro de acción (antiaeróbica y antianaeróbica). Los más utilizados son el imipenem y el meropenem. Ambos pueden ser usados en infusión continua, sobre todo en casos graves.

**Tigeciclina.** Es una glicilglicina (tetraciclino-similar) también de amplio espectro, y tiene la aprobación por la FDA como agente único para infecciones intraabdominales.

**Moxifloxacino.** Tiene acción contra *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides thetaiotaomicron*. Se puede usar como agente único por su efectividad sobre una amplia gama de bacterias (grampositivas y gramnegativas). Probablemente, su mayor uso sea en infecciones respiratorias e intraabdominales adquiridas en la comunidad.

La resistencia a los gérmenes anaeróbicos varía según la región y depende de las mismas variables que afectan la resistencia a los microorganismos aeróbicos. Sin embargo, debido a lo anteriormente señalado, es más difícil demostrar la resistencia bacteriana anaeróbica. La mayor pérdida de sensibilidad es para la clindamicina, la cefoxitina y el cefotetan. El grupo *B. fragilis*, sin embargo, es uniformemente sensible al metronidazol, cloranfenicol y los carbapenémicos. Hay una terapia adyuvante, la oxigenoterapia hiperbárica, que se ha promovido pero sin comprobada efectividad científica. Puede utilizarse en casos difíciles y con poca respuesta frente al tratamiento convencional de antibióticos y de resección de todo material necrótico.

## Bibliografía

- Barlett JG. An update on mixed aerobic and anaerobic infections. *Adv Stud in Med.* 2002; 2(4): 104-109.
- Brook I. Microbiology and management of abdominal infections. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 2585-9.
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. On behalf of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2013. doi:10.1111/1469-0691.12418.
- ESCMID Study Group for Anaerobic Infections (ESGAI), Dubreuil, L, Veloo, A C, & Sóki, J. (2021). Correlation between antibiotic resistance and clinical outcome of anaerobic infections: mini-review. *Anaerobe*, 72, [102463]. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2021>.
- Lofmark S, EdLung C, Nord CE. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. *Clin Infect Dis.* 2010; (50 Supplement 1): S16-S23.
- Nagy E. Anaerobic infections: update on treatment considerations. *Drugs.* 2010; 70: 841-58.
- Sartelli M, Catena F, Coccolini I, Pinna AD. Antimicrobial management of intra-abdominal infections. Literature's guidelines. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(9): 865-871.
- Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data (2005-2007). *Clin Infect Dis.* 2010; 50 Suppl 1: S26-33.
- Solomkin JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infections in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 133-140. Umemura T, Hagihara M, Mori T, Mikamo H. In Vitro Efficacy of Antibiotic Combinations with Carbapenems and Other Agents against Anaerobic Bacteria. *Antibiotics.* 2022; 11: 292-299.
- Woerther PL, d'Humières C, Lescure X, Dubreuil L, Rodriguez C, Barbier F, Fihman V, Ruppé E. Is the term "anti-anaerobic" still relevant? *International Journal of Infectious Diseases.* 2021; 102: 178-180.

## CAPÍTULO 64

# FIEBRE TIFOIDEA

FRANCIA MOY, MARÍA INÉS CALATRONI

### INTRODUCCIÓN

La fiebre tifoidea o “fiebre entérica” es una enfermedad infectocontagiosa producida por *Salmonella typhi*, bacilo gramnegativo móvil flagelado, no esporulado ni encapsulado, anaerobio facultativo y perteneciente a la familia de las *Enterobacteriaceae*. Sin embargo, en ocasiones puede ser producida por *Salmonella paratyphi* (serotipos A, B y C) y *S. choleraesuis*, que originan una enfermedad indistinguible clínicamente de la fiebre tifoidea.

El hombre es el único reservorio de *S. typhi*, bien sea como enfermo, convaleciente o portador sano crónico. El hecho de que estas bacterias puedan soportar la congelación o desecación aumenta la posibilidad de su propagación por medio del hielo, polvo y alimentos. La enfermedad prevalece donde las condiciones sanitarias son desfavorables. Es frecuente en América Latina, la India, Sudeste asiático y África.

La fiebre tifoidea tiene un período de incubación de 3 a 21 días tras la ingestión de alimentos o agua contaminados. La transmisión directa persona a persona por la ruta fecal-oral es infrecuente. Los bacilos llegan al intestino delgado, donde se multiplican, son fagocitados por los macrófagos, penetran los vasos linfáticos y son llevados al torrente sanguíneo. Posteriormente colonizan el sistema mononuclear fagocítico del intestino delgado (placas de Peyer) y la vesícula biliar, donde siguen multiplicándose y generan una bacteriemia continua. Es típica la hiperplasia de las placas de Peyer con necrosis y descamación del epitelio que las recubre con formación de úlceras. Puede haber hemorragias o perforación intestinal, ya que la lesión inflamatoria penetra hasta la muscular y serosa del intestino.

En los primeros días de la infección, los bacilos son detectados en la sangre y médula ósea, y durante la tercera o cuarta semana se encuentran en las heces porque el bacilo se elimina por los líquidos biológicos (bilis, orina y heces). Después de la tercera semana se desarrolla la hipersensibilidad tardía con aparición de títulos elevados de aglutininas contra los antígenos somáticos de polisacáridos, la proteína flagelar H y, el antígeno somático O y el capsular Vi de *S. typhi*.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más notable de esta enfermedad es la fiebre continua de 39 °C a 40 °C, precedida de escalofríos y sudoración. Es frecuente también la cefalea generalizada y el dolor abdominal. Cuando el dolor del abdomen es intenso, con signos de peritonitis, es necesario descartar una



perforación intestinal, generalmente del íleon terminal. Otros síntomas son diarrea o estreñimiento, tos seca, dolor de garganta, debilidad, anorexia y pérdida de peso. Menos frecuentes son epistaxis, y manifestaciones neuropsiquiátricas como desorientación, delirio y estupor o “coma vigil”.

Al examen físico puede observarse bradicardia relativa, aun con fiebre (disociación pulso-temperatura), distensión abdominal, hepatoesplenomegalia dolorosa y en ocasiones ictericia, debido a la necrosis hepatocelular. En la primera semana se puede observar en el 30% de los pacientes un exantema maculopapular (roséola tifoídica); las lesiones tienen entre 2 a 5 mm de diámetro, asalmonadas, palidecen con la digitopresión, aparecen en brotes en la parte inferior del tórax y abdomen y duran 2 a 3 días sin dejar secuelas; *Salmonella* pueden ser cultivadas en las biopsias de estas lesiones. Cuando el cuadro clínico es grave y no se diagnostica a tiempo, se pueden producir hemorragias y perforación intestinal por erosión de las placas de Peyer en la tercera y cuarta semana, generalmente en los últimos 60 cm del íleon. Igualmente, durante el curso de la enfermedad pueden aparecer complicaciones, sobre todo en pacientes en quienes se ha retrasado el inicio del tratamiento e inmunocomprometidos; tales como: colecistitis necrosante, meningitis, endocarditis, miocarditis, pericarditis, abscesos hepáticos y esplénicos, hepatitis, pancreatitis, nefritis, parotiditis, osteoartritis, neumonitis, orquitis, tromboflebitis profunda, anemia hemolítica y coagulación intravascular diseminada.

Aunque en la gran mayoría de los pacientes tratados por fiebre tifoidea desaparece la infección; un 3% permanece como portador biliar crónico asintomático (portador sano), sobre todo si presenta litiasis vesicular. Estos pacientes siguen eliminando bacilos en las heces por años, o de por vida, a no ser que sean tratados enérgicamente con un ciclo de antibióticos o una colecistectomía.

Algunas enfermedades pueden producir un cuadro infeccioso-tóxico que se puede confundir con la fiebre tifoidea, tales como enfermedades víricas, brucelosis, TBC miliar, paludismo, mononucleosis infecciosa, neumonías atípicas y fiebre reumática.

## DIAGNÓSTICO

Se debe pensar en esta enfermedad ante cualquier proceso febril persistente, generalmente sin síntomas ni signos de localización, con alteración del estado general o cuadro tóxico. Las manifestaciones claves son:

- Inicio gradual de malestar, cefalea, odinofagia, tos, diarrea o constipación.
- Erupción maculopapular rosada, bradicardia relativa, esplenomegalia, distensión abdominal
- Leucopenia.
- Cultivos positivos para *Salmonella* (hemocultivo, coprocultivo, urocultivo, mielocultivo).

El hemograma revela frecuentemente una leucopenia inferior a  $5 \times 10^9/L$  con neutropenia, anemia normocítica normocrómica y, a veces, trombocitopenia. El hallazgo de una leucocitosis debe hacer pensar en una complicación, especialmente la producción de abscesos o perforación intestinal. Las enzimas musculares y pruebas de función hepática pueden estar alteradas (aumento de la CK-T, bilirrubina directa, fosfatasa alcalina, aminotransferasas y LDH). El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento de la bacteria; el hemocultivo es la piedra



angular del diagnóstico así como el mielocultivo, que resultan positivos durante la primera y segunda semana. El mielocultivo puede dar resultados positivos, aun con el uso previo de antibióticos (alrededor de 55 y 90%). El coprocultivo tiene valor a partir de la tercera o cuarta semana; sin embargo, durante la segunda semana se puede encontrar sangre oculta y leucocitos mononucleares en las heces.

La clásica prueba de Widal detecta aglutininas contra los antígenos somáticos O y flagelar H, y aun cuando no son específicos, los antígenos O son más sugestivos de la enfermedad. Un aumento progresivo de los títulos desde la primera a la quinta semana de iniciada la enfermedad de hasta 4 veces el valor basal o títulos iniciales de 1:160 para el antígeno O, en ausencia de inmunización previa, sugieren el diagnóstico. Debido a la limitada especificidad de la prueba de Widal, actualmente se usan las pruebas ELISA y medición de los anticuerpos séricos (IgM, IgG e IgA) contra *Salmonella*; con cuyos exámenes se detecta un alto porcentaje de pacientes, inclusive en etapas tempranas o tardías de la enfermedad.

## TRATAMIENTO

Las fluoroquinolonas, como la ciprofloxacino y la ofloxacino son el tratamiento de elección actual porque tienen presentación en tabletas y son más económicas que la ceftriaxona. Sin embargo en países de alta incidencia como el Sudeste asiático cada vez se han reportado más casos de resistencia de *S. Typhi* a las quinolonas. La dosis de ciprofloxacino es de 400 mg IV c/12 h o 500 mg VO c/12 h. También puede usarse levofloxacino 750 mg IV al día o moxifloxacino 400 mg VO por 7 a 10 días. Como alternativa para cepas resistentes se puede usar ceftriaxona 1 g IV c/12h por 10 a 14 días. La azitromicina debe utilizarse con más frecuencia en países con alta prevalencia de la enfermedad. A pesar de su mayor costo ofrece ventajas que son la mejor tasa de curación, mayor velocidad de defervescencia de los síntomas, prevención del estado de portador y las recaídas. No se han reportado casos de resistencia de *S. Typhi* a la azitromicina; la dosis es de 1 g VO/día durante 5-6 días.

Estas tres estrategias terapéuticas tienen la ventaja de que dejan menos portadores crónicos en comparación con los demás antibióticos. El trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg c/12h VO por 7-14 días o amoxicilina, 1 g c/8h VO por 14 días, se pueden usar pero tienen patrones de resistencia más elevados. Cuando las condiciones del paciente son críticas se recomienda el cloranfenicol, 500 mg VO o IV c/6 h por 14 días, asociado a dexametasona, 3 mg/kg IV dosis inicial y luego 1 mg/kg c/6 h hasta completar 8 dosis.

Para el estado de portador sano crónico se recomienda la ampicilina, 1 g VO c/6 h por 6 semanas, o la amoxicilina, 1g VO c/8 h por el mismo período de tiempo. También se ha empleado con mucho éxito la combinación de ciprofloxacino y TMP-SMX a la dosis mencionada por 4 semanas y la colecistectomía.

Para la profilaxis en zonas endémicas se han usado dos vacunas para prevenir la fiebre tifoidea: *vacuna oral* preparada con gérmenes vivos atenuados, la cual emplea el mutante Ty21a de *S. Typhi*; se administra los días 1, 3, 5 y 7 con refuerzos cada 5 años y la *vacuna antitífica* de polisacárido Vi de la cápsula bacteriana, que se administra en una dosis única IM con un refuerzo cada 2 años; esta proporciona una protección del 50 al 70% durante 2 a 3 años.

## Bibliografía

- Als D, Radhakrishnan A, Arora P, Gaffey MF, Campisi S. Global trends in Typhoidal Salmonellosis: A systematic review. *Am J Trop Med Hyg.* 2018 Sep; 99(3\_Suppl): 10-19.
- Bhutta ZA, Dewraj HL. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ.* 2006; 333: 215-222.
- Butler T. Treatment of typhoid fever. *Clin Microbiol and Infection.* 2011; 17(7): 959-63.
- Cohen JI, et al. Extra-intestinal manifestations of Salmonella infections. *Medicine.* 1987; 66: 349-353.
- Lynch MF. Typhoid fever in the United States, 1990-2006. *JAMA.* 2009; 302: 859-862.
- Kuehn R, Stoesser N, Eyre D, Darton TC, Basnyat B, Parry CM. Treatment of enteric fever (typhoid and paratyphoid fever) with cephalosporins. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Nov 24; 11(11): CD010452. doi: 10.1002/14651858.CD010452.pub2.
- Maskey AP, Day JN, TuangPhung Q, et al. Salmonella enteric serovar Paratyphi A and S. enterica serovar Typhi cause indistinguishable clinical syndromes in Kathmandu, Nepal. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 1247-1253.
- Shane AL, Mody RK, Crump JA. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2017; 65: e45-e80, <https://doi.org/10.1093/cid/cix669>.
- The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD 2017 Typhoid and Paratyphoid Collaborators. *Lancet Infect Dis.* 2019 Apr; 19(4): 369-381. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30685-6.

# ABREVIATURAS

|                                    |  |   |   |
|------------------------------------|--|---|---|
| <b>AAF</b>                         | Anticuerpos antifosfolipídicos   | <b>AV</b>                                 | Auriculoventricular   |
| <b>AAS</b>                         | Ácido acetil salicílico  | <b>AVP</b>                                | Arginina-vasopresina  |
| <b>ACC</b>                         | <i>American College of Cardiology</i>  | <b>BCG</b>                                | Bacilo de Calmette-Guérin   |
| <b>ACO</b>                         | Anticoagulantes orales   | <b>BK</b>                                 | Bacilo de Koch  |
| <b>ACR</b>                         | <i>American College of Rheumatology</i>  | <b>BLEE</b>                               | $\beta$ -lactamasas de espectro extendido   |
| <b>ACTH</b>                        | Hormona adrenocorticotropa   | <b>BNP</b>                                | Péptido natriurético cerebral   |
| <b>ACV</b>                         | Accidente cerebrovascular  | <b>BUN</b>                                | Nitrógeno ureico en sangre  |
| <b>ADA</b>                         | Adenosina desaminasa   | <b>C°</b>                                 | Grados centígrados  |
| <b>ADH</b>                         | Hormona antidiurética (vasopresina)  | <b>C3, C4</b>                             | Complemento C3, C4  |
| <b>ADN</b>                         | Ácido desoxirribonucleico  | <b>Ca<sup>++</sup></b>                    | Calcio sérico ionizado  |
| <b>AFB</b>                         | Anfotericina B   | <b>Calcitriol</b>                         | 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>  |
| <b>Ag</b>                          | Antígeno   | <b>Cap</b>                                | Capítulo  |
| <b>AgHBe</b>                       | Antígeno e del virus de la hepatitis B   | <b>CDC</b>                                | <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>   |
| <b>AgHBs</b>                       | Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B                                       | <b>CEA</b>                                | Antígeno carcinoembrionario   |
| <b>AHA</b>                         | <i>American Heart Association</i>  | <b>cGy</b>                                | Centigray   |
| <b>AINE</b>                        | Antiinflamatorio no esteroideo   | <b>CFU</b>                                | Unidad formadora de colonias  |
| <b>AIT</b>                         | Accidente isquémico transitorio  | <b>CH50</b>                               | Complemento hemolítico total  |
| <b>ALAT</b>                        | Alanino aminotransferasa (GPT)   | <b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC</b> | Insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad $\geq 75$ (doble), 65-74 (mujer), diabetes, ictus (doble), enfermedad vascular |
| <b>AM</b>                          | Anticuerpos antimitocondriales   | <b>CIA</b>                                | Comunicación interauricular   |
| <b>AMPc</b>                        | Adenosina monofosfato cíclico  | <b>CID</b>                                | Coagulación intravascular diseminada  |
| <b>ANA</b>                         | Anticuerpos antinucleares  | <b>CIM</b>                                | Concentración inhibitoria mínima  |
| <b>ANCA</b>                        | Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos  | <b>CIV</b>                                | Comunicación interventricular   |
| <b>Anti-ADN</b>                    | Anti ácido desoxirribonucleico   | <b>CK-MB</b>                              | Creatina-cinasa (isoenzima MB)  |
| <b>Anti-ENA</b>                    | Antiantígenos extraíbles del núcleo  | <b>CK-MM</b>                              | Creatina-cinasa (isoenzima MM)  |
| <b>Anti-FNT<math>\alpha</math></b> | Antifactor de necrosis tumoral $\alpha$  | <b>CK-T</b>                               | Creatina-cinasa total   |
| <b>Anti-HBc</b>                    | Anticuerpos IgG e IgM anti-c (antígeno central "core") contra el virus de la hepatitis B | <b>Cl</b>                                 | Cloro   |
| <b>Anti-HBe</b>                    | Anticuerpo anti-e (nucleocápsida) del virus de la hepatitis B                            | <b>cm</b>                                 | Centímetro  |
| <b>Anti-HBsAg</b>                  | Anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B                  | <b>Cm</b>                                 | Curio   |
| <b>Anti-LKM</b>                    | Anticuerpos contra microsomas hepáticos-renales  | <b>CMHC</b>                               | Concentración media de hemoglobina corpuscular  |
| <b>Anti-PCC</b>                    | Antipéptidos citrulinados cíclicos   | <b>CMV</b>                                | Citomegalovirus   |
| <b>Anti-RNP</b>                    | Anticuerpos anti-ribonucleoproteínas   | <b>CO</b>                                 | Monóxido de carbono   |
| <b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b> | Anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral $\alpha$                                 | <b>CO<sub>2</sub></b>                     | Dióxido de carbono (anhídrido carbónico)  |
| <b>Anti-VHA</b>                    | Anticuerpos IgG e IgM contra el virus de la hepatitis A                                  | <b>tCO<sub>2</sub></b>                    | Concentración total de dióxido de carbono   |
| <b>Anti-VHC</b>                    | Anticuerpo contra el virus de la hepatitis C   | <b>COVID-19</b>                           | Enfermedad por coronavirus 2019   |
| <b>anti-VHD</b>                    | Anticuerpos contra el virus de la hepatitis D  | <b>CPAP</b>                               | Presión positiva continua en la vía aérea   |
| <b>anti-VHE</b>                    | Anticuerpo contra el virus de la hepatitis E   | <b>CPRE</b>                               | Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica  |
| <b>Apo</b>                         | Apolipoproteína  | <b>CREST</b>                              | Síndrome de calcinosis-Raynaud-disfunción esofágica-esclerodactilia-telangiectasias                                       |
| <b>AR</b>                          | Artritis reumatoide  | <b>CRH</b>                                | Hormona estimulante de la secreción de ACTH   |
| <b>ARA-II</b>                      | Antagonistas de los receptores de la angiotensina II                                     | <b>CSF</b>                                | Factores estimulantes de colonias   |
| <b>ARH<sub>2</sub></b>             | Antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> de la histamina                            | <b>DDAVP</b>                              | Desmopresina (1-desamino-8-d-arginina-vasopresina)  |
| <b>ARNm</b>                        | Ácido ribonucleico mensajero   | <b>DHEA</b>                               | Deshidroepiandrosterona   |
| <b>ASAT</b>                        | Aspartato aminotransferasa (GOT)   | <b>dL</b>                                 | Decilitros (100 mL)   |
| <b>ASLO o ASO</b>                  | Antiestreptolisina O   | <b>DLCO</b>                               | Capacidad de transferencia pulmonar del monóxido de carbono   |
| <b>AT</b>                          | Antitrombina   | <b>DM1</b>                                | Diabetes mellitus tipo 1  |
| <b>AT <math>\alpha_1</math></b>    | $\alpha_1$ -antitripsina   | <b>DM2</b>                                | Diabetes mellitus tipo 2  |
| <b>ATP</b>                         | Adenosina trifosfato   | <b>DSM-V-TR</b>                           | Sistema de clasificación de las enfermedades mentales 5 <sup>th</sup> edition revisada                                    |

|                        |  |                                    |  |
|------------------------|--|------------------------------------|--|
| <b>ECA</b>             | Enzima convertidora de la angiotensina   | <b>HAD</b>                         | Hormona antidiurética  |
| <b>ECG</b>             | Electrocardiograma   | <b>HAP</b>                         | Hipertensión arterial pulmonar   |
| <b>ECV</b>             | Enfermedad cardiovascular  | <b>Hb</b>                          | Hemoglobina  |
| <b>ECVI</b>            | Evento cerebrovascular isquémico   | <b>HbA<sub>1c</sub></b>            | Hemoglobina glicosilada  |
| <b>EDS</b>             | Endoscopia digestiva superior  | <b>HB-ADN polimerasa</b>           | ADN polimerasa del virus de la hepatitis B   |
| <b>EEG</b>             | Electroencefalograma   | <b>HBcAg</b>                       | Antígeno c (central o core) del virus de la hepatitis B  |
| <b>ELISA</b>           | Prueba de inmunoabsorción ligada a enzima (inmunoanálisis enzimático) <i>enzyme-linked immuno-adsorbent assay</i>  | <b>HBeAg</b>                       | Antígeno e (nucleocápsida) del virus de la hepatitis B   |
| <b>EMA</b>             | Agencia europea de medicamentos  | <b>HBsAg</b>                       | Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B   |
| <b>ENA</b>             | Antígeno extraíble del núcleo  | <b>HBPM</b>                        | Heparinas de bajo peso molecular   |
| <b>EPO</b>             | Eritropoyetina   | <b>HCG</b>                         | Gonadotropina coriónica humana   |
| <b>EPOC</b>            | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  | <b>HCl</b>                         | Ácido clorhídrico  |
| <b>FA</b>              | Fosfatasa alcalina o fibrilación auricular   | <b>HCM</b>                         | Hemoglobina corpuscular media  |
| <b>FAME</b>            | Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad  | <b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b> | Ión bicarbonato  |
| <b>FC</b>              | Frecuencia cardíaca  | <b>H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b> | Ácido carbónico  |
| <b>FDA</b>             | Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos ( <i>Food and Drug Administration</i> )   | <b>HDL-c</b>                       | Colesterol de la lipoproteína de densidad alta   |
| <b>FE</b>              | Fracción de eyeción  | <b>HDS</b>                         | Hemorragia digestiva superior  |
| <b>sxFEF 25%-75%</b>   | Flujo espirado entre el 25% y 75% de la FVC  | <b>HELLP</b>                       | <i>Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets</i>   |
| <b>FENA</b>            | Fracción de excreción de sodio   | <b>Hg</b>                          | Mercurio   |
| <b>FEV<sub>1</sub></b> | Volumen espiratorio forzado en el primer segundo   | <b>5-HIA</b>                       | Ácido 5-hidroxiindolacético  |
| <b>FEVI</b>            | Fracción de eyeción del ventrículo izquierdo   | <b>HLA</b>                         | Antígeno del leucocito humano; complejo principal de histocompatibilidad humano ( <i>human leucocyte antigen</i> ) |
| <b>FGe</b>             | Filtración glomerular estimada   | <b>Hto</b>                         | Hematocrito  |
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | Fracción de oxígeno inspirado  | <b>H<sub>z</sub></b>               | Herzio (ciclos/segundo)  |
| <b>FISH</b>            | Hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia   | <b>IBP</b>                         | Inhibidores de la bomba de protones  |
| <b>FNT</b>             | Factor de necrosis tumoral   | <b>ICC</b>                         | Insuficiencia cardíaca congestiva/crónica  |
| <b>FOD</b>             | Fiebre de origen desconocido   | <b>IC-FEc</b>                      | Insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción conservada  |
| <b>FSH</b>             | Hormona folículoestimulante  | <b>IC-FELr</b>                     | Insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción ligeramente reducida  |
| <b>FTA-ABS</b>         | Prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos ( <i>Fluorescent Treponema Antibody-Absorption Test</i> )   | <b>ICFer</b>                       | Insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción reducida  |
| <b>FV</b>              | Fibrilación ventricular  | <b>ICP</b>                         | Intervención coronaria percutánea  |
| <b>g</b>               | Gramo  | <b>LDL-c</b>                       | Colesterol de la lipoproteína de densidad intermedia   |
| <b>GABA</b>            | Ácido gammaaminobutírico   | <b>IECA</b>                        | Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina   |
| <b>G-CSF</b>           | Factor estimulante de colonias granulocíticas  | <b>IF</b>                          | Inmunofluorescencia  |
| <b>g/dL</b>            | Gramos por decilitro   | <b>IFD</b>                         | Inmunofluorescencia directa  |
| <b>γ-GTP</b>           | γ-glutamyl-transpeptidasa  | <b>IFI</b>                         | Inmunofluorescencia indirecta  |
| <b>GI</b>              | Gastrointestinal   | <b>IFN</b>                         | Interferón   |
| <b>GLP-1</b>           | Péptido similar al glucagón de tipo 1  | <b>Ig</b>                          | Inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE)   |
| <b>GOT</b>             | Transaminasa glutámico oxalacética (ASAT)  | <b>IGRA</b>                        | Prueba de liberación de interferón γ   |
| <b>G-6-PD</b>          | Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa   | <b>IIR</b>                         | Índice de insuficiencia renal  |
| <b>GPI</b>             | Glucoproteína I (plaquetas)  | <b>IL</b>                          | Interleucina   |
| <b>GPIIb-IIIa</b>      | Glucoproteína IIb-IIIa (plaquetas)   | <b>IM</b>                          | Infarto del miocardio/vía intramuscular  |
| <b>GPIIa-IIa</b>       | Glucoproteína Ia-IIa (plaquetas)   | <b>IMAO</b>                        | Inhibidores de la monoaminoxidasa  |
| <b>GPT</b>             | Transaminasa glutámico pirúvica (ALAT)   | <b>IMC</b>                         | Índice de masa corporal  |
| <b>Gy</b>              | Gray (unidad de radiación)   | <b>IMCEST</b>                      | Infarto del miocardio con elevación del segmento ST  |
| <b>h</b>               | Hora   | <b>IMSEST</b>                      | Infarto del miocardio sin elevación del segmento ST  |
| <b>H<sup>+</sup></b>   | Hidrogeniones  | <b>INR</b>                         | Razón internacional normalizada  |
| <b>HAAg</b>            | Antígeno del virus de la hepatitis A   | <b>INRA</b>                        | Inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina  |
| <b>HACEK</b>           | <i>Haemophilus aphrophilus</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (antes <i>Actinobacillus</i> ), <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> y <i>Kingella kingae</i> . |                                    |  |

|                       |   |                               |   |
|-----------------------|---|-------------------------------|---|
| <b>IPPB</b>           | Respiración con presión positiva inspiratoria                                       | <b>Na<sup>+</sup></b>         | Sodio   |
| <b>IRA</b>            | Insuficiencia renal aguda   | <b>NAC</b>                    | Neumonía adquirida en la comunidad  |
| <b>IRMA</b>           | radioinmunoanálisis (análisis inmunoradiométrico)                                   | <b>NaCl</b>                   | Cloruro de sodio  |
| <b>ISRS</b>           | Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina                              | <b>NACO</b>                   | Nuevos anticoagulantes orales   |
| <b>ITU</b>            | Infección del tracto urinario   | <b>NAV</b>                    | Neumonía asociada a ventilación   |
| <b>IV</b>             | Vía intravenosa   | <b>ng</b>                     | Nanogramo = milimicrogramo  |
| <b>J</b>              | Joules  | <b>NH<sub>4</sub></b>         | Ión amonio  |
| <b>K</b>              | Potasio   | <b>NK</b>                     | Células asesinas naturales ( <i>natural killer</i> )                                    |
| <b>Kcal</b>           | Kilocaloría (caloría alimenticia)   | <b>nm</b>                     | Nanómetro = milimicra   |
| <b>KCl</b>            | Cloruro de potasio  | <b>nmol</b>                   | Nanomol   |
| <b>kg</b>             | Kilogramo   | <b>NN</b>                     | Neumonía nosocomial   |
| <b>L</b>              | Litro   | <b>NTA</b>                    | Necrosis tubular aguda  |
| <b>LABA</b>           | Agonista β <sub>2</sub> adrenérgico de acción prolongada                            | <b>NT-proBNP</b>              | porción N terminal del pro-peptido natriurético cerebral                                |
| <b>LAMA</b>           | Anticolinérgicos de acción prolongada   | <b>O<sub>2</sub></b>          | Oxígeno   |
| <b>LATS</b>           | Estimulante tiroideo de acción prolongada ( <i>long-acting thyroid stimulator</i> ) | <b>OMS</b>                    | Organización Mundial de la Salud  |
| <b>LBA</b>            | Lavado broncoalveolar   | <b>ORL</b>                    | Otorrinolaringología  |
| <b>LCR</b>            | Líquido cefalorraquídeo   | <b>PA</b>                     | Presión arterial  |
| <b>LDH</b>            | Deshidrogenasa láctica  | <b>PAAF</b>                   | Punción-aspirativa con aguja fina   |
| <b>LDL-c</b>          | Colesterol de la lipoproteína de densidad baja                                      | <b>PaCO<sub>2</sub></b>       | Presión arterial de dióxido de carbono  |
| <b>LEC</b>            | Lupus eritematoso cutáneo   | <b>PAI</b>                    | Inhibidor del activador del plasminógeno  |
| <b>LECC</b>           | Lupus eritematoso cutáneo crónico   | <b>PaO<sub>2</sub></b>        | Presión arterial de oxígeno   |
| <b>LEGS</b>           | Lupus eritematoso cutáneo subagudo  | <b>PAS</b>                    | Ácido peryódico de Schiff   |
| <b>LES</b>            | Lupus eritematoso sistémico   | <b>PCAP</b>                   | Presión en cuña de la arteria pulmonar  |
| <b>LLA</b>            | Leucemia linfóide aguda   | <b>PCR</b>                    | Proteína C reactiva/reacción en cadena de la polimerasa                                 |
| <b>LLC</b>            | Leucemia linfocítica crónica  | <b>PEEP</b>                   | Presión positiva al final de la espiración  |
| <b>LMC</b>            | Leucemia mieloide crónica   | <b>PET</b>                    | Tomografía por emisión de positrones  |
| <b>MALT</b>           | Tejido linfóide asociado a mucosa ( <i>mucosal associated lymphoid tissue</i> )     | <b>pg</b>                     | Picogramo = micromicrogramo   |
| <b>m<sup>2</sup></b>  | Metro cuadrado  | <b>PG</b>                     | Prostaglandinas (E <sub>2</sub> , D <sub>2</sub> , F <sub>2a</sub> , E <sub>1</sub> )   |
| <b>MBG</b>            | Membrana basal glomerular   | <b>pH</b>                     | Concentración de iones de hidrógeno   |
| <b>μCi</b>            | Microcurio  | <b><sup>99m</sup>Tc (PYP)</b> | Pirofostato de tecnecio   |
| <b>MDR</b>            | Resistencia a múltiples fármacos  | <b>PMN</b>                    | Leucocito polimorfonuclear  |
| <b>MEN</b>            | Síndrome de neoplasia endocrina múltiple  | <b>POEMS</b>                  | Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, banda monoclonal y alteraciones cutáneas |
| <b>mEq/L</b>          | Miliequivalentes por litro  | <b>PPD</b>                    | Tuberculina ( <i>purified protein derivative</i> )                                      |
| <b>mg</b>             | Miligramo   | <b>ppm</b>                    | Partes por millón   |
| <b>Mg</b>             | Magnesio  | <b>PA</b>                     | Presión arterial  |
| <b>μg</b>             | Microgramo  | <b>PTH</b>                    | Hormona paratiroidea  |
| <b>min</b>            | Minuto  | <b>PUVA</b>                   | Psoralenos y luz ultravioleta   |
| <b>mL</b>             | Mililitro   | <b>PVC</b>                    | Presión venosa central  |
| <b>mm</b>             | Milímetro   | <b>RCP</b>                    | Reanimación cardiopulmonar  |
| <b>mm Hg</b>          | Milímetros de mercurio  | <b>RDW</b>                    | Amplitud de distribución eritrocitaria ( <i>red cell distribution width</i> )           |
| <b>mm<sup>3</sup></b> | Milímetro cúbico  | <b>RIA</b>                    | Radioinmunoanálisis   |
| <b>MO</b>             | Médula ósea   | <b>RM</b>                     | Resonancia nuclear magnética  |
| <b>MPO</b>            | Mieloperoxidasa   | <b>RNA</b>                    | Ácido ribonucleico  |
| <b>mOsmol/kg</b>      | Miliosmol por kg (osmolalidad)  | <b>RPPI</b>                   | Respiración con presión positiva intermitente   |
| <b>mOsmol/L</b>       | Miliosmol por litro (osmolaridad)   | <b>rt-PA</b>                  | Activador tisular del plasminógeno recombinante   |
| <b>mRNA</b>           | RNA mensajero   | <b>SaO<sub>2</sub></b>        | Saturación arterial de oxígeno por gasometría   |
| <b>MR-proANP</b>      | Péptido natriurético pro-auricular de la región media                               | <b>SARS-CoV-2</b>             | Síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus tipo 2                                |
| <b>SARM (MRSA)</b>    | <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina                             | <b>SAV</b>                    | Soporte avanzado de vida  |
| <b>MDR</b>            | Resistentes a más de un fármaco   |                               |   |

|                         |   |             |  |
|-------------------------|---|-------------|--|
| <b>SC</b>               | Vía subcutánea  | <b>U/L</b>  | Unidades por litro                             |
| <b>SCA</b>              | Síndrome coronario agudo  | <b>U/mL</b> | Unidades por mililitro                         |
| <b>SDRA</b>             | Síndrome del distrés respiratorio agudo                           | <b>uOs</b>  | Osmolaridad urinaria                           |
| <b>seg</b>              | Segundo   |             |  |
| <b>sida</b>             | Síndrome de inmunodeficiencia adquirida                           | <b>VCM</b>  | Volumen corpuscular medio                      |
| <b>SK</b>               | Estreptocinasa  | <b>VDRL</b> | <i>Venereal Diseases Research Laboratory</i>   |
| <b>SMF</b>              | Sistema mononuclear fagocítico                                    | <b>VHA</b>  | Virus de hepatitis A                           |
| <b>SNC</b>              | Sistema nervioso central  | <b>VHB</b>  | Virus de hepatitis B                           |
| <b>SOS</b>              | Si es necesario (Lat. <i>si opus sit</i> )                        | <b>VHC</b>  | Virus de hepatitis C                           |
| <b>SPECT</b>            | Tomografía computarizada por emisión de fotón único               | <b>VHD</b>  | Virus de hepatitis D                           |
|                         |   | <b>VHE</b>  | Virus de hepatitis E                           |
| <b>SpO<sub>2</sub></b>  | Saturación de oxígeno capilar periférico por el oxímetro de pulso | <b>VIH</b>  | Virus de la inmunodeficiencia humana           |
| <b>SSA</b>              | Anticuerpos anti-Ro   | <b>VLDL</b> | Lipoproteínas de muy baja densidad             |
| <b>SSB</b>              | Anticuerpos anti-La   | <b>VMA</b>  | Ácido vainillimandélico                        |
| <b>Stem cel</b>         | Célula madre  | <b>VN</b>   | Valores normales                               |
|                         |   | <b>VO</b>   | Vía oral                                       |
| <b>TA</b>               | Presión arterial  | <b>VPH</b>  | Papilomavirus humano                           |
| <b>TAAN</b>             | Prueba de amplificación de ácidos nucleicos                       | <b>VR</b>   | Valores de referencia                          |
| <b><sup>201</sup>Tl</b> | Talio-201   | <b>VSG</b>  | Velocidad de sedimentación globular            |
| <b>TB</b>               | Tuberculosis  | <b>VVZ</b>  | Virus de la varicela-zóster                    |
| <b>TBG</b>              | Tiroglobulina o globulina transportadora de tiroxina              | <b>XDR</b>  | Extremadamente resistente a múltiples fármacos |
| <b>T<sub>3</sub></b>    | Triyodotironina   |             |  |
| <b>T<sub>3</sub>L</b>   | T <sub>3</sub> libre  |             |  |
| <b>T<sub>4</sub></b>    | Tiroxina  |             |  |
| <b>T<sub>4</sub>L</b>   | T <sub>4</sub> Libre  |             |  |
| <b>TC</b>               | Tomografía axial computarizada                                    |             |  |
| <b>TCD</b>              | Túbulo contorneado distal   |             |  |
| <b>TCP</b>              | Túbulo contorneado proximal                                       |             |  |
| <b>TEP</b>              | Tromboembolismo pulmonar  |             |  |
| <b>TGF</b>              | Factor transformador del crecimiento                              |             |  |
| <b>TIBC</b>             | Capacidad total de captación de hierro                            |             |  |
| <b>TIPS</b>             | Derivación portosistémica intrahepática transyugular              |             |  |
| <b>TMP-SMX</b>          | Trimetoprim-sulfametoxazol  |             |  |
| <b>TnC</b>              | Troponina C   |             |  |
| <b>TNF</b>              | Factor de necrosis tumoral  |             |  |
| <b>TnI</b>              | Troponina I   |             |  |
| <b>TnT</b>              | Troponina T   |             |  |
| <b>TP</b>               | Tiempo de protrombina   |             |  |
| <b>TOP</b>              | Trombopoyetina  |             |  |
| <b>TORCH</b>            | Prueba de toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes simple |             |  |
| <b>TRH</b>              | Hormona liberadora de tiotropina                                  |             |  |
| <b>TRM</b>              | Traumatismo raquimedular  |             |  |
| <b>TSH</b>              | Hormona estimulante de la tiroides                                |             |  |
| <b>TT</b>               | Tiempo de trombina  |             |  |
| <b>TTPa</b>             | Tiempo de tromboplastina parcial activado                         |             |  |
| <b>TV</b>               | Taquicardia ventricular   |             |  |
| <b>TVPMI</b>            | Trombosis venosa profunda de miembros inferiores                  |             |  |
| <b>TVSP</b>             | Taquicardia ventricular sin pulso                                 |             |  |
| <b>TXA<sub>2</sub></b>  | Tromboxano A <sub>2</sub>   |             |  |
| <b>U</b>                | Unidades  |             |  |
| <b>UCI</b>              | Unidad de cuidados intensivos                                     |             |  |
| <b>UFC</b>              | Unidades formadoras de colonias                                   |             |  |
| <b>UI</b>               | Unidades internacionales  |             |  |

# ÍNDICE ALFABÉTICO

## A

- Absceso hepático amebiano, 251
  - diagnóstico, 253
  - drenaje, 255
  - manifestaciones clínicas, 252
  - tratamiento, 254
- Abciximab, 1470
- Acalasia, 282
- Acamprosato, 452
- Acarbosa, 629
- Aceite de pescado, 615
- Acenocumarol, 1474
- Aciclovir, 902, 928
- Ácido,
  - fábrico (derivados), 614
  - fólico
    - deficiencia, 28
    - metabolismo, 25
    - pruebas, 28
  - nicotínico, 614
  - valproico, 396
- Acitretina, 1039, 1016
- Acné, 1011
  - antiandrógenos, 671
  - manifestaciones clínicas, 1011
  - tratamiento, 1015
- ACTH,
  - prueba de estimulación, 579
  - tumores productores, 566
- Actinomicetoma, 1055
- Activador del plasminógeno tisular, 1477
- Adenoma (s)
  - basófilos de la hipófisis, 571
  - suprarrenal hiperfuncionante, 572
  - tóxico, tiroideo, 527
- Adenosina, 1411
- Adrenal, crisis aguda, 582
- Adrenalina (epinefrina), 711, 716
- Aducumab, 474
- Aflicción corporal, trastorno, 510
- Agomelatina, 484
- Agonistas
  - adrenérgicos  $\beta_2$ , de acción
    - corta, 1284
    - prolongada 1285
  - serotoninérgicos, 332
  - 5HT4 (procinéticos), 314
- Agorafobia, 503
- Albendazol, 945
- Alcohol,
  - abstinencia, 443
  - amnesia, 444
  - delirium, 443
  - demencia, 468
  - dependencia, 440
  - intoxicación, 442
  - psicosis, 444
- Aleteo o flúter auricular, 1412
- Alfabomba, 232
- Algodistrofia, 1241
- Alopurinol, 1255
- Alquitrán de hulla, 1037
- Amantadina, 435
- Amenorreas, 658
  - alteraciones cromosómicas, 662
  - anormalidades extragonadales, 663
  - aplasia de los conductos müllerianos, 663
  - categorías 659
  - diagnóstico, 659, 667
  - disgenesia gonadal, 662
  - enfermedades crónicas, 667
  - hipergonadotrópicas, 668
  - hiperplasia adrenal congénita, 664
  - hipogonadotrópicas, 666
  - normogonadotrópicas, 668
  - otras causas, 666
  - pospíldora, 666
  - primarias, 659
  - secundarias, 665
  - tratamiento, 668
- Amebiasis intestinal, 943
  - formas clínicas, 944
  - tratamiento, 944
- Amikacina, 963
- Amiloidosis secundaria, 1156
- Amilorida, 1351
- Aminoglucósidos, 958
  - dosis, 962
  - indicaciones, 961
  - nefrotoxicidad, 960
  - ototoxicidad, 960
  - propiedades farmacológicas, 958
- Aminopenicilinas, 971
- Aminosalicilatos, 352
- Aminosidina, 865
- Amiodarona, 1413
- Amitriptilina, 483
- Amnesia disociativa, 515
- Anabolizantes, 58
- Anaerobios, infecciones, 739, 976
- Análogos,
  - vitamina D3, 1037
  - incretinas, 629
  - nucleósidos, 914
  - purinas, 96
- Anakinra, 1257
- Andrógenos, terapia, 58, 681
- Anemia drepanocítica, 36
  - diagnóstico, 38
  - manifestaciones clínicas, 37
  - tratamiento, 38
- Anemia ferropénica, 16
  - absorción del hierro, 17
  - causas, 18
  - diagnóstico, 20
  - manifestaciones clínicas, 19
  - tratamiento, 22
- Anemia hemolítica, 31
  - adquirida, 32
  - autoinmune, 41
  - clasificación, 32
  - diagnóstico, 26
  - hereditaria, 31
  - manifestaciones clínicas, 26
  - microangiopática, 262
- Anemia megaloblástica, 23
  - carencia de ácido fólico, 24
  - carencia de vitamina B<sub>12</sub>, 24
  - diagnóstico, 26
  - manifestaciones clínicas, 26



- tratamiento, 28
- Anfencoles, 984
- Anfotericina B, 864
- Angina de pecho, 1354
  - clasificación (Brandwal), 1356
  - diagnóstico diferencial, 1355
  - estable/inestable, 1356
  - Prinzmetal, 1356
- Angina abdominal, 1453
- Angina de Ludwig, 741
- Angiografía pulmonar convencional, 1458
- Angioplastia percutánea, 1463
- Angiorresonancia periférica, 1457
- Angiorresonancia pulmonar, 1447
- Angiotomografía de miembros inferiores, 1456
- Angiotomografía pulmonar, 1447
- Anistreplasa, 1478
- Anorexígenos, 600
- Ansiedad, 501
- Ansiolíticos, 506
- Antagonistas
  - angiotensina II, 1350, 1366
  - H<sub>2</sub> de la histamina, 296
  - 5HT, 314
  - 5HT3, 318
  - NMDA, 474
  - vitamina K, 1473
- Antiácidos, 296
- Antiagregantes plaquetarios, 1466
- Antiandrógenos, 1016
- Antiarrítmicos, (ver arritmias)
- Antibióticos tópicos, 1015
- Anticoagulantes, 1463, 1470
  - nuevos, 1269, 1479
- Anticolinérgicos, 435
  - acción
    - corta, 1284
    - prolongada (LAMA), 1285
- Anticonceptivos orales, 675
- Anticonvulsivantes, 485
- Anticuerpos,
  - anti-β<sub>2</sub>-GP1, 1266
  - anticardioplipina, 1266
  - anticoagulante lúpico, 1266
  - antifosfolipídicos, 1177, 1264
  - antiplaquetarios, 1178
- Antidepresivos, 481
  - anticonvulsivantes, 485
  - atípicos, 482, 484
  - clasificación, 481
  - comunes, 486
  - dosis, 486
  - efectos adversos, 482
  - ISRS, 483
  - otros, 484
  - tricíclicos, 482
- Antiespasmódicos, 316
- Antiestreptolisinas O, 1393
- Antidiarreicos, 318
- Antifosfolipídico, síndrome, 1177, 1264
  - catastrófico, 1271
    - manifestaciones clínicas, 1272
    - tratamiento, 272
- Antihelmínticos, 944
- Antiinflamatorios
  - no esteroideos, 245
  - tópicos, 1015
- Antiisquémicos, 1365
- Antimaláricos, 1080
- Antimicrobianos, 970
- Antiprotozoarios, 942
- Antipsicóticos,
  - atípicos, 496
  - dosis, 498
- Antirresortivos, fármacos, 1204
- Antitrombina, deficiencia, 1262
- Antitrombóticos, 1465
- Antivirales, (enfermedades), 209, 269, 922, 930
- Antralina, 1037
- Antraquinonas, 330
- Ántrax, 1061
- Apixabán, 1475
- Aplasia medular, 47
  - clasificación, 48
  - diagnóstico, 49
  - manifestaciones clínicas, 49
  - tratamiento, 56
  - trasplante, 56
- Apomorfina, 434
- Apoproteínas, 603
- Argatrobán, 1476
- Aripiprazol, 497
- Arritmias cardíacas, 1405
- Arteritis,
  - células gigantes, 1216
  - Takayasu, 1215
- Artritis
  - fiebre reumática, 1391
  - lupus eritematoso sistémico, 1172
  - reactiva, 731
  - tofácea aguda/crónica, 1253
  - tuberculosa, 816
- Artritis reumatoide, 1151
  - amiloidosis, 1156
  - cirugía, 1163
  - clínimetría, 1158
  - columna, 1155
  - compromiso extraarticular, 1155
  - diagnóstico, 1157
  - embarazo, 1157
  - fármacos biológicos, 1161
  - fisioterapia, 1163
  - imagenología, 1159
  - manifestaciones clínicas, 1153
  - manos, 1154
  - nódulos reumatoides, 1155
  - pulmones, 1155
  - tratamiento, 1161
  - ultrasonido articular, 1160
  - vasculitis, 1156
- Ascaridiasis, 946
- Ascitis, 224
  - bomba automatizada, 232
  - diagnóstico, 226
  - maligna, 227
  - manifestaciones clínicas, 225
  - quillosa, 227
  - tratamiento, 230
- Asma, 1281
  - atopia, 1282
  - diagnóstico, 1283
  - fisiopatología, 1281
  - manifestaciones clínicas, 1283
  - predisposición genética, 1281
  - tratamiento, 1284
- Aspart, 634

- Aspergilosis, 886  
tratamiento, 887
- Aspirina, 1466
- Audit, cuestionario, 450
- Aztreonam, 972
- B**
- Balsalazida, 353
- Balthazar, criterios, 244
- Bazedoxifeno, 1206
- Bendamustina, 96
- Benzbromarona, 1256
- Benzimidazoles, 944
- Benznidazol, 1374
- Benzodiazepinas, 505
- Betalactámicos, 970
- Biguanidas, 627
- Bipolar, trastornos, 480
- Bisofonatos, 111, 560
- Bivalirudina, 1476
- Blastocystis hominis*, 951
- Bloqueadores adrenérgicos  
α y β, 1351
- Bloqueo  
aurículoventricular  
Mobitz tipo I (Wenckebach), 1420  
Mobitz tipo II, 1420  
primer grado, 1419  
segundo grado, 1419  
tercer grado (completo), 1420  
ramas, 1421
- Bocio  
difuso tóxico, 522  
multinodular tóxico, 527  
simple, 541  
cirugía, 543  
clasificación, 542  
diagnóstico, 542  
tratamiento, 542
- Bortezomib, 115
- Bosutinib, 80
- Bradicardia sinusal, 1407
- Brentuximab, 126
- Broncodilatadores, 1284
- Bronquitis crónica, 1288
- Brucelosis, 804  
diagnóstico, 805  
manifestaciones clínicas, 805  
tratamiento, 807
- Bupropión, 484
- C**
- C46T, mutación, 1263
- Calcio, 1208
- Calcioantagonistas, 1482  
angina de pecho, 1483  
arritmias cardíacas, 1484  
dihidropiridinas, 1482  
hemorragia subaracnoidea, 1484  
hipertensión arterial, 1483  
no-dihidropiridinas, 1483
- Calcipotrieno, 1037
- Calcitonina, 559, 1205
- Calprotectina, 344
- Canakinumab, 1257
- Canal raquídeo, estenosis, 1230
- Candidiasis, 882  
balanitis, 1051  
diagnóstico, 883  
formas clínicas, 1051  
intertrigo, 1051  
oral, 1051  
perionixis, 1051  
tratamiento, 883  
vaginal, 1051
- Cangrelor, 1469
- Carbamazepina, 396, 485
- Carbapenémicos, 973
- Carbonato de litio, 485
- Carboxipenicilinas, 971
- Cardíaca, resincronización, 1423
- Cardiopatía isquémica, 1353  
manifestaciones clínicas, 1354
- Cardiovector desfibrilador, 1388, 1411, 1506
- Carditis reumática aguda, 1391
- Cascada de la coagulación, 1260
- Cefaleas, 358  
“banderas rojas”, 359  
clasificación, 360  
diagnóstico, 368  
hemicránea paroxística crónica, 378  
lesiones estructurales, 368  
manifestaciones clínicas, 358  
migrañas, 370  
tratamiento, 379  
neuralgia del trigémino, 361, 367  
primarias, 375  
profilaxis, 375  
racimo, 378  
secundarias, 362  
sunct, 361  
tensional, 376  
tratamiento, 375
- Cefalosporinas, 954, 971  
clasificación, 955  
efectos adversos, 957  
farmacocinética, 955  
indicaciones, 955  
propiedades farmacológicas, 955
- Chancro blando, 900
- Charcot, triada, 235
- Chlamydia*s, infección  
psittaci, 1327  
trachomatis, 898
- Choque tóxico  
estafilocócico, 722  
estreptocócico, 732  
tratamiento, 707, 711, 714, 716  
vasopresores, 715, 716
- Choque, estado (*shock*), 705  
anafiláctico, 715  
antibióticos, 712  
cardiogénico, 713  
diagnóstico, 710  
etiopatogenia, 709  
hipovolémico, 706  
manifestaciones clínicas, 715  
patogenia, 709  
prevención, 713  
séptico, 707
- Celulitis, 1059
- Cetoacidosis diabética, 641
- Ciclosporina, 1039, 1180
- Cidofovir, 932
- Cilostazol, 1462, 1467
- Cimetidina, 291

- Ciproterona, 1016
- Cirrosis hepática, 214  
 compensada, 214  
 diagnóstico, 215  
 disfunción de órganos, 217  
 embarazo, 266  
 manifestaciones clínicas, 219  
 tratamiento, 221  
 várices esofágicas, 221
- Cisticercosis, 949
- Citomegalovirus, 931
- Claritromicina, 975
- Claudicación intermitente, 1452, 1456
- Clindamicina, 743  
 indicaciones, 744  
 propiedades farmacológicas, 743
- Clofazimina, 838
- Clonazepam, 397
- Clonidina, 1351
- Clopidogrel, 1468
- Cloroquina, 846, 1080
- Clostridium difficile*, diarrea, 309
- Clozapina, 497
- Coagulación, 161
- Coccidioidomicosis, 880  
 diagnóstico, 881  
 tratamiento, 881
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, 237
- Colangitis  
 aguda, 235  
 biliar primaria, 217  
 esclerosante primaria, 218
- Colchicina, 1254
- Colecistitis aguda, 235
- Coledocolitiasis, 235
- Colestasis intrahepática, embarazo, 263
- Cólico biliar, 235
- Colitis ulcerosa, 349  
 cirugía, 355  
 diagnóstico, 350  
 farmacoterapia, 352  
 inmunomoduladores, 353  
 manifestaciones clínicas, 349  
 tratamiento, 351
- Columna  
 neoplasias, 1230  
 osteomielitis, 1229
- Coma  
 hipoglucémico, 646  
 hipotiroideo, 538
- Concentrado de glóbulos rojos, 195
- Condilomas acuminados, 904
- Cor pulmonale* crónico, 871, 1297
- Corea  
 Huntington, 470  
 Sydenham, 1392
- Coriorretinitis por toxoplasma, 853
- Corticoesteroides, usos  
 anemia hemolítica, 42  
 artritis reumatoide, 1161  
 asma, 1285  
 cefaleas, 380  
 colitis ulcerosa, 353  
 EPOC, 1295  
 glomerulonefritis rápidamente progresiva, 1097  
 gota, 1255  
 hiperparatiroidismo, 559  
 inhalados, 1285  
 leucemia linfocítica crónica, 95  
 lupus eritematoso,  
     cutáneo, 1170  
     sistémico, 1179  
 meningitis, 792  
 miastenia gravis, 418  
 miopatía inflamatoria, 1197  
 psoriasis, tópicos, 1036  
 púrpura trombocitopénica inmune, 155  
 síndrome nefrótico, 1123  
 toxoplasmosis, 856
- Cortisol sérico, 579
- Craneofaringioma, 665
- Crioprecipitado, 200
- Criptococosis, 885  
 formas clínicas, 885  
 tratamiento, 886
- Criptosporidiosis, 691
- Crisis,  
 aplásica 32  
 colinérgica, 419  
 drepanocítica, 38  
 hemolítica, 32  
 megaloblástica, 32  
 miasténica, 419  
 suprarrenal aguda, 582-583  
 tioróxica, 530
- Cromoblastomicosis, 1054
- Crotamitón, 1022
- COVID-19, trombosis, 1440, 1480
- D**
- Dabigatrán, 1474
- Dalteparina, 1472
- Danazol, 58, 157
- Dapsona, 838
- Dasatinib, 80
- Dedo en gatillo, 1236
- Defecografía, 326
- Deficiencia,  
 disacaridasa, 313  
 glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 43  
 piruvatocinasa, 44  
 proteína C, 1261  
 proteína S, 1262
- Degeneración cerebelosa alcohólica, 448
- Demencias, 454  
 alcohólica, 468  
 Alzheimer, 462  
 Creutzfeldt-Jakob (priones), 467  
 cuerpos de Lewy, 466  
 cuidador, 475  
 diagnóstico diferencial, 455  
 examen mental abreviado, 459  
 farmacoterapia, 472, 473  
 frontotemporal (complejo de Pick), 465  
 hidrocefalia normotensiva, 470  
 Huntington, 470  
 manifestaciones clínicas, 455  
 olvido, diferencias, 458  
 Parkinson, 469  
 sida (trastorno neurocognitivo), 470  
 tratamiento, 472, 473  
 vascular, 464
- Dengue, 918
- Denosumab, 116
- Densitometría ósea, 1201  
 indicaciones, 1202

- Depresión mayor, 478  
 criterios, 478  
 episodio  
   maniaco, 479  
   hipomaniaco, 479  
 postesquizofrénica, 493  
 trastornos  
   bipolares, 480  
   distímico, 480  
 tratamiento, 481
- Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPSS), 232
- Dermatomiositis, 1192  
 diagnóstico, 1195  
 farmacoterapia, 1197  
 manifestaciones clínicas, 1192  
 tratamiento, 1196
- Derrame pleural, 1306  
 biomarcadores, 1314  
 biopsia, 1316  
 causas, 1307  
 citología, 1315  
 citomorfológico, 1313  
 diagnóstico, 1311  
 exudado, 1307  
 fibrinolíticos, 1320  
 imagenología, 1312  
 manifestaciones clínicas, 1311  
 microbiológicas, 1315  
 paraneumónico, 1318  
 pleurodesis, 1319  
 TB pleural, 1317  
 toracocentesis, 1319  
 toracosopia, 1316  
 trasudado, 1309  
 tratamiento, 1318  
 ultrasonido, 1312
- Dermatofitides, 1044
- Dermatofitosis, 1043
- Desarrollo gonadal, anomalías, 662
- Desatinib, 80
- Desmopresina (DDAV), 177, 588
- Detemir, 635
- Diabetes insípida, 587  
 diagnóstico, 588  
 farmacoterapia, 590  
 manifestaciones clínicas, 588  
 tratamiento, 589
- Diabetes mellitus, 618  
 cirugía metabólica, 640  
 clasificación, 619  
 coma, 642  
 complicaciones,  
   cardiovasculares, 654  
   enfermedad coronaria, 654  
   hipertensión arterial, 655  
 diagnóstico, 621  
 dieta, 625  
 disfunción eréctil, 653  
 educación del paciente, 624  
 embarazo, 653  
 enfermedad renal, 650  
 frágil, 637  
 gestacional, 620  
 hipoglucemiantes no insulínicos, 627  
 insulinas, 630  
 macroangiopatía, 620  
 manifestaciones clínicas, 620  
 microangiopatía, 620  
 neuropatía, 652  
 pie diabético, 646  
 prediabetes, 619  
 retinopatía, 649  
 tipo 1 y 2, 619  
 tolerancia oral a la glucosa, 622  
 tratamiento, 622  
 úlceras en miembros inferiores, 647
- Diálisis en insuficiencia renal, 1117  
 hemodiálisis, 1117  
 complicaciones, 1118  
 peritoneal, 1119
- Diarreas, 303  
 agudas, 305  
 bacterias invasivas, 306  
*Balantidium coli*, 309  
*Blastocystis hominis*, 309  
*Campylobacter jejuni*, 307  
*Clostridium difficile*, 309  
 crónicas, 310  
 diagnóstico, 304  
 enterotoxinas, 308  
*Escherichia coli*, 308  
 inflamatorias, 303  
 insuficiencia pancreática, 311  
 intestino irritable, 318  
 mecanismos, 303  
 osmótica, 304  
 protozoarios, 309  
 salmonellas, 307  
 secretora, 303  
 shigellas, 306  
*Staphylococcus aureus*, 308  
 subagudas, 310  
*Vibrio cholerae*, 308  
 víricas, 305  
*Yersinia enterocolitica*, 307
- Dibenzodiazepinas, 496
- Dicloroacetamidas, 942
- Dietilpropión, 600
- Difenhidramina, 435
- Difenilhidantoína, 396
- Digitálicos, 1415
- Dímero D, 1446
- Dipiridamol, 1467
- Disbetalipoproteinemia familiar (tipo III), 606
- Disentería amebiana, 254
- Disfunción eréctil, 653
- Disgenesia gonadal, 662
- Dislipidemias, 603  
 clasificación, 604  
 diagnóstico, 607  
 dieta, 608  
 farmacoterapia, 611  
 tipo IV, 606  
 tratamiento, 608
- Displasia  
 arritmogénica del ventrículo derecho, 1507  
 conductos müllerianos, 663
- Distimias, 480
- Distrés corporal, trastorno, 509
- Disulfirán, 452
- Diuréticos,  
 ahorradores de potasio, 1351  
 asa de Henle, 1351
- Diverticulitis, 336
- Diverticulosis del colon, 335

- diagnóstico, 336
  - manifestaciones clínicas, 335
  - tratamiento, 338
- Dobutamina, 711
- Docusato, 331
- Dolor somatomorfo, 510
- Donepecilo, 473
- Donovanosis, 902
- Dopamina, 711
- Dorsalgias puras, 1228
- Dorsolumbalgias, 1228
  - “banderas rojas” 1231
  - cirugía, 1233
  - diagnóstico, 1231
  - etiopatogenia, 1227
  - farmacoterapia, 1232
  - medidas generales, 1332
  - osteomielitis, 1229
  - osteoporosis, 1228
  - tratamiento, 1232
- Drepanocitosis, 36
- E**
- Eclampsia, preeclampsia, 259, 1147
- Eco-Doppler, 1129
- Ecoendoscopia, 236, 283
- Ectima,
  - gangrenoso, 1061
  - ulcerado, 730
- Edoxabán, 1475
- Efecto Somogyi, 637
- Eliptocitosis, 34
- Eltrombopag, 58
- Embarazo, 1486
  - anticoagulación, 1492
  - arritmias, 1490, 1493
  - cardiopatías
    - alto riesgo, 1487
    - bajo riesgo, 1489
    - cianógena, 1488
    - coartación aórtica, 1490
    - comunicación
      - interauricular, 489
      - interventricular, 1489
    - conducto arterioso persistente, 1489
    - congénitas de alto riesgo, 1487
    - endocarditis infecciosa, 1493
    - enfermedad coronaria, 1492
    - estenosis valvular
      - aórtica, 1492
      - mitral, 1491
      - pulmonar, 1489
    - factores de riesgo, 1487
    - hipertensión pulmonar primaria, 1488
    - insuficiencia valvular
      - aórtica, 1488
      - mitral, 1491
    - miocardiopatía periparto, 1492
    - prótesis valvular, 1492
    - síndrome de Marfan, 1490
    - tetralogía de Fallot, 1490
    - tratamiento, 1488
  - cirrosis hepática, 266
  - hepatitis vírica, 267
- Embolectomía pulmonar, 1450
- Embolia arterial periférica, 1459
- Emetina, 255
- Enalapril, 1350
- Encefalopatía,
  - hepática, 220, 222
  - urémica, 1112
- Endocarditis infecciosa, 1395
  - aguda, 1397
  - cirugía, 1404
  - complicaciones, 1398
  - criterios de Duke, 1401
  - diagnóstico, 1398
  - ecocardiograma, 1399
  - enterococos, 1402
  - etiología, 1402
  - farmacoterapia, 1402
  - grupo HACEK, 1399
  - hemocultivo, 1399
  - manifestaciones clínicas, 1397
  - subaguda, 1397
  - TC multicorte, 1400
  - tratamiento, 1401
- Enfermedad (es),
  - Addison, 578
    - diagnóstico, 578
  - Alzheimer, 462
    - anatomopatología, 461
    - criterios diagnósticos, 461
    - cuidador, 475
    - factores de riesgo, 460
    - manifestaciones clínicas, 461
- antimembrana basal del glomérulo, 1224
- arterial periférica, 1452
  - angiorresonancia, 1457
  - angiotomografía, 1456
  - arteriografía convencional, 1458
  - cirugía, 1463
  - clasificación, 1454
  - embolia, 1459
  - estadios, 1453
  - diagnóstico, 1455
  - etiopatogenia, 1452
  - farmacoterapia, 1461
  - manifestaciones clínicas, 1452
  - prueba de claudicación, 1456
  - trombolíticos, 1461
  - trombosis arterial aguda, 1458
  - tratamiento, 1460
  - ultrasonido dúplex, 1456
- Behçet, 1223
- Buerger, 1217
- Celiaca, 312
- Cerebrovascular isquémica, 401
  - angio-TC con contraste, 405
  - angiorresonancia, 406
  - clasificación, 402
  - fibrinolíticos, 408
  - diagnóstico, 403
  - imágenes, 403
  - perfusión por angio-TC, 406
  - tratamiento, 406
  - trombectomía, 409
  - tromboaspiración, 409
  - trombolisis intraarterial, 408
- Citomegalovirus, 931
- Coronavirus, 987
  - anticoagulación, 998
  - antivirales, 997
  - complicaciones, 992
  - diagnóstico, 993
  - factores de riesgo, 991

- manifestaciones clínicas, 991
- patogénesis, 988
- pruebas, 993
- respuesta inmunitaria, 990
- transmisión, 987
- tratamiento, 996
- vacunas, 1000
- Creutzfeldt-Jakob, 467
  - diagnóstico, 468
- Crohn, 341
  - cirugía, 348
  - complicaciones, 343
  - diagnóstico, 344, 346
  - endoscopia, 345
  - farmacoterapia, 347
  - imágenes, 344
  - índice de actividad, 347
  - manifestaciones clínicas, 342
  - tratamiento, 346
- Cushing, 566
- Chagas, 1368
  - agudo, 1369
  - arritmias, 1371
  - cirugía, 1374
  - crónica, 1372
  - diagnóstico, 1373
  - fases, 1370
  - manifestaciones clínicas, 1370
  - miocardiopatía, 1371, 1372
  - tratamiento, 1374
- Esófago, 273
  - acalasia, 282
  - Barrett, 280
  - cáncer, 282
  - divertículos, 275
  - esofagitis, 279
  - espasmo difuso, 284
  - hernia hiatal, 277
  - manifestaciones clínicas, 274
  - membranas/anillos, 276
  - reflujo gastroesofágico, 284
- Glándulas paratiroides, 556
- Graves-Basedow, 522
  - cirugía, 525
  - farmacoterapia, 524
  - I<sup>131</sup>, 525
  - manifestaciones clínicas, 522
  - tratamiento, 523, 526
- Hansen, 830
  - hemorrágicas, 161
  - hepáticas en el embarazo, 257
- Huntington, 470
- inflamatoria pélvica, 897
- Kawasaki, 1219
- Marchiafava-Bignami, 448
- Nicolas y Favre, 902
- Parkinson, 428, 469
  - cirugía, 436
  - demencia, 469
  - diagnóstico, 431
  - farmacoterapia, 432
  - manifestaciones clínicas, 429
  - parkinsonismo secundario, 430
  - tratamiento, 431
- Pick, 465
- Pott, 816
- pulmonar obstructiva crónica, 1288
  - cirugía, 1297
  - diagnóstico, 1289
  - estratificación de gravedad, 1291
  - farmacoterapia, 1284, 1286
  - oxigenoterapia, 1297
  - tratamiento, 1284
  - vacunas, 1297
- reflujo gastroesofágico, 284
- renal crónica, 650, 1110
  - anemia, 1116
  - diabetes mellitus, 650
  - diálisis peritoneal, 1119
  - embarazo, 1116
  - estadios, 1115
  - hemodiálisis, 1117
  - manifestaciones clínicas, 1112
  - progresión, 651
  - sustitución renal, 1117
  - trasplante renal, 1119
  - tratamiento, 1115
- Ritter, 722
  - úlceras pépticas, 291
  - viricas, 917
- von Willebrand, 174
  - diagnóstico, 176
  - manifestaciones clínicas, 175
  - tratamiento, 177
- Wegener, 1220
- Enfisema, 1288
- Enoxaparina, 1472
- Epicondilitis
  - lateral, 1237
  - medial, 1237
- Epilepsia, 383
  - cirugía, 399
  - clasificación, 384, 387
  - crisis
    - atónicas, 386
    - ausencias, 386
    - generalizadas, 385
    - mioclónicas, 387
    - parciales, 384
    - tonicoclónicas, 386
  - diagnóstico, 392
  - diagnóstico diferencial, 390
  - electroencefalograma, 392
  - embarazo, 394
  - farmacoterapia, 396
  - manifestaciones clínicas, 384
  - tratamiento, 394
- Eplerenona, 574
- Eptifibatida, 1470
- Erisipela, 730, 1060
- Eritema,
  - marginado, 1392
  - multiforme, 1068
    - diagnóstico, 1071
    - manifestaciones clínicas, 1020
    - manifestaciones extracutáneas, 1070
    - tratamiento, 1072
  - nudoso, 836
- Eritromicina, 976
- Escabiosis, 1019
  - diagnóstico, 1021
  - manifestaciones clínicas, 1920
  - tratamiento, 1021
- Escala,
  - Bristol, 325
  - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, 1415

- EVA, 1159
  - Grace, 1360
  - mMRC, 1292
  - Timi, 1360
  - Escarlatina, 731
  - Esclerodermia, 1183
  - Esclerosis sistémica, 1183
    - diagnóstico, 1189
    - manifestaciones clínicas, 1184
      - cardíaca, 1188
      - cutánea, 1185
      - gastrointestinal, 1188
      - pulmonar, 1186
      - otras, 1189
      - renal, 1187
    - patogenia, 1184
    - tratamiento, 1190
  - Esferoцитosis hereditaria, 34
  - Esofagitis eosinofílica, 279
  - Espiramicina, 855
  - Espirometría forzada, 1290
  - Espironolactona, 1351, 1385
  - Espondilodiscitis,
    - anquilosante, 1229
    - tuberculosa, 816
  - Esporotricosis, 1053
  - Esprue,
    - celíaco, 312
    - tropical, 311
  - Esquistosomiasis, 868
    - ciclo del parásito, 869
    - cirugía, 873
    - diagnóstico, 871
    - inmunopatología, 870
    - manifestaciones clínicas, 870
    - medidas preventivas, 873
    - tratamiento, 872
  - Esquizofrénicos, trastornos, 488
    - catatónica, 493
    - depresión posesquizofrénica, 493
    - diagnóstico, 489
    - esquizofreniforme, 494
    - etiología, 488
    - farmacoterapia, 495
    - formas clínicas, 492
    - hebefrénica, 492
    - indiferenciada, 493
    - manifestaciones clínicas, 489
    - paranoide, 492
    - psicoterapia, 499
    - residual, 493
    - simple, 494
    - tratamiento, 495
  - Estafilococos, infecciones, 719
  - Estatinas, 612
  - Esteroides anabolizantes, 1208
  - Estreñimiento, 322
    - diagnóstico, 324
    - manifestaciones clínicas, 323
    - tratamiento, 318, 327
  - Estreptocinasa, 1477
  - Estreptococos, infecciones, 727
  - Estreptograminas, 984
  - Estreptomycinina, 963
  - Estrógenos, 675, 1205
    - agonistas, 1206
    - antagonistas, 1206
  - Estroncio, 1207
  - Estrongiloidiasis, 948
  - Estruma ovárico, 529
  - Estupor disociativo, 518
  - Etanercept, 1040
  - Etosuximida, 396
  - Eumicetoma, 1056
  - Exenatida, 601
  - Exoftalmos, 523
  - Extragenadal, anomalías, 663
  - Extrasístoles
    - supraventriculares, 1408
    - ventriculares, 1417
  - Exudado, 1307, 1308
  - Ezetimiba, 616
- F**
- Factor V Leiden, mutación, 1263
  - Factor VIII, aumento, 1264
  - Factor XII, mutación C46T, 1263
  - Falla hepática aguda-crónica, 214
  - Faringitis estreptocócica, 729
  - Fascitis,
    - necrosante, 732
    - plantar, 1239
  - Febuxostat, 1255
  - Feminización testicular, 663
  - Fenilalquilaminas, 1483
  - Fenobarbital, 396
  - Fenómeno
    - alba, 637
    - Lucio, 836
    - Raynaud, 1186
    - Wenckebach, 1420
  - Fenotiazinas, 495
  - Fentermina, 600
  - Fibrilación,
    - auricular, tratamiento, 1413, 1479
    - ventricular, 1419
  - Fibromialgia, 1244
    - diagnóstico (criterios), 1246
    - farmacoterapia, 1248
    - manifestaciones clínicas, 1244
    - puntos dolorosos, 1245
    - tratamiento, 1247
  - Fiebre amarilla, 917
  - Fiebre de origen desconocido, 684
    - causas, 685
    - diagnóstico, 686
    - hematomas sépticos, 695
    - infecciones, 685, 687
    - medicamentos, 695
    - simulada, 695
  - Fiebre Q, 1328
  - Fiebre reumática aguda, 1390
    - diagnóstico, 1392
    - manifestaciones clínicas, 1391
    - prevención, 1393
    - tratamiento, 1393
  - Fiebre tifoidea, 746
    - diagnóstico, 747
    - manifestaciones clínicas, 746
    - tratamiento, 748
  - Filtración glomerular, 1103, 1114
  - Flegmasia
    - alba dolens*, 1436
    - cerulea dolens*, 1439
  - Flubendazol, 945
  - Fludarabina, 96



- Flúor, 1209  
 Fluoxetina, 483  
 Fobia social, 502  
 Foliculitis, 1060  
 Fondaparinux, 1475  
 Formadores de hueso, 1204  
 Foscarnet, 791, 932  
 Fototerapia, 1038  
 FTA-ABS, prueba, 895  
 Fuga disociativa, 516  
 Furazolidona, 942  
 Fusariosis, 888  
 Furunculosis, 1061
- G**
- Gabapentina, 397  
 Galantamina, 474  
 Gammagrafía pulmonar, 1447  
 Ganciclovir, 932  
 Gangrena  
   Fournier, 741  
   venosa, 1436  
 Gen de la protrombina, mutación, 1263  
 Gen del factor XII, mutación, 1263  
 Gentamicina, 733, 1513  
 Giardiasis, 943  
 Glargina, 635  
 Gliciliciclina, 982  
 Gliflozinas, 1386  
 Glóbulos rojos, transfusión, 195  
 Glomerulonefritis  
   membranoproliferativa, 1095  
   postestreptocócica, 1094  
 Glucantime, 864  
 Glucopéptidos, 981  
 Glulisina, 634, 640  
 Gonocócica, infección, 895  
 Gota aguda, 1253  
   manifestaciones clínicas, 1253  
   tratamiento, 1254  
 Granuloma inguinal, 902  
 Granulomatosis  
   eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss), 1221  
   con poliangitis (de Wegener), 1220  
 Griseofulvina, 1046, 1047
- H**
- HACEK, grupo, 1399  
*Helicobacter pylori*, tratamiento, 298, 299  
 Helmintiasis, prevención, 952  
 Hematomas sépticos, 695  
 Hemofilia, 163  
   clasificación, 164  
   diagnóstico, 165  
   manifestaciones clínicas, 164  
   tratamiento, 166  
 Hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), 621, 623, 637  
 Hemoglobina, valores de referencia, 14  
 Hemoglobinopatía C, 41  
 Hemoglobinuria paroxística nocturna, 54  
 Heparinas, 1470  
   bajo peso molecular, 1272  
   dosis, 1471  
   fraccionadas, 1472  
   indicaciones, 1479  
   no fraccionada, 1471  
 Hepatitis,  
   alcohol, 222  
   autoinmune, 219  
   embarazo, 267  
   vírica, 203,  
 Hepatitis por virus A, 204, 267  
 Hepatitis por virus B, 205, 268  
   anicterica, 212  
   crónica, 206  
   diagnóstico, 207  
   farmacoterapia, 207  
   fulminante, 268  
   inmunización pasiva, 208  
   manifestaciones clínicas, 206  
   patogenia, 205  
   prevención, 208  
   tratamiento, 207  
 Hepatitis  
   virus C, 208, 269  
     tratamiento, 209  
   virus Delta, 209, 270  
   virus E, 210, 270  
   virus G, 211  
 Hernia discal, 1230  
 Hernia hiatal, 277  
 Herpes genital, 901  
 Herpes zóster, 928  
 Hidralazina, 1351, 1385  
 Hidroxicloroquina, 1080  
 Hidroxiquinoleínas, 942  
 Hierro  
   absorción, 17  
   dextrano, 23  
   homeostasis, 17  
 Hígado, graso agudo del embarazo, 265  
 Hiperaldosteronismo, primario, 568, 570  
 Hiperandrogenismo, 585  
 Hipercalcemia, tratamiento, 559  
 Hipercalciuria idiopática, 1126  
 Hipercestinuria, 1127  
 Hipercoagulabilidad, estados, 1259  
   clasificación, 1261  
   diagnóstico, 1268  
   patogenia, 1260  
   secundarios, 1267  
   tratamiento, 1269  
   trombofilias adquiridas, 1264  
 Hipercolesterolemia familiar (IIa), 605  
 Hiperkortisolismo, 569  
 Hiperemesis gravídica, 258  
 Hiperfunción corticosuprarrenal, 566  
   cirugía, 571  
   diagnóstico, 569  
   manifestaciones clínicas, 567  
   tratamiento, 571  
 Hiperhomocisteinemia, 1267  
 Hiperinsulinemia, 620  
 Hiperlipidemia familiar combinada (IIb), 605  
 Hiperosmolar, estado, 644  
 Hiperoxaluria, 1126  
 Hiperparatiroidismo, 556  
   cirugía, 560  
   diagnóstico, 557  
   manifestaciones clínicas, 557  
   secundario, 561  
   terciario, 561  
   tratamiento, 559  
 Hiperplasia adrenal congénita, 664  
 Hiperprolactinemia, 667  
 Hipertensión arterial, 1339

- bata blanca, 1345
  - clasificación, 1345
  - crisis hipertensiva, 1345
  - diagnóstico, 1343
  - diuréticos, 1351, 1385
  - emergencias/urgencias, 1345
  - enmascarada, 1345
  - etiología, 1340
  - exámenes paraclínicos, 1346
  - factores de riesgo, 1345
  - farmacoterapia, 1348
  - fondo de ojo, 1342
  - gestacional, 1147
  - ictus hemorrágico, 1346
  - maligna, 1345
  - manifestaciones clínicas, 1340
  - monitoreo ambulatorio, 1344
  - resistente, 1346
  - retinopatía hipertensiva, 1342
  - orientación terapéutica, 1351
  - secundaria, 1340
  - tratamiento no farmacológico, 1347
  - Hipertensión arterial pulmonar, 1176, 1488
  - Hipertensión portal, 220
  - Hipertiroides, estados, 521
  - Hipertiroidismo,
    - anestesia, 531
    - apático, 528
    - cirugía, 525
    - crisis tirotóxica, 531
    - embarazo, 528, 537
    - enfermedad ocular, 526
    - neonatal, 529
    - otros, 529
    - subclínico, 529
    - tiroiditis, 528
    - tirotoxicosis, 521
    - tratamiento, 525
  - Hipertrigliceridemia familiar (TipoV), 606
  - Hiperuricemia, 1250
    - artritis, 1253
    - asintomática, 1251
    - categorías clínicas, 1252
    - causas, 1250
    - cirugía, 1257
    - diagnóstico, 1251
    - enfermedad renal, 1251
    - tratamiento, 1254
    - uricosúricos, 1256
  - Hiperuricosuria, 1127
  - Hipoaldosteronismo, 583
  - Hipocitraturia, 1127
  - Hipoglucemia, 646
  - Hipoglucemiantes orales, 627
  - Hipogonadismo masculino, 677
    - diagnóstico, 680
    - hipogonadotrópico, 679
    - manifestaciones clínicas, 680
    - primario, 678
    - secundario, 679
    - tratamiento, 681
  - Hipomaniacos, episodios, 479
  - Hipoparatiroidismo, 562
    - diagnóstico, 563
    - manifestaciones clínicas, 562
    - tratamiento, 563
  - Hipotiroidismo, 533
    - adulto, 536
    - coma, 538
    - diagnóstico, 533
    - embarazo, 537
    - infantil, 536
    - manifestaciones clínicas, 533
    - neonatal, 535
    - periférico, 538
    - primario, 535
    - secundario, 538
    - subclínico, 537
    - terciario, 538
    - tratamiento, 539
  - Hirsutismo, 669
  - Histoplasmosis, 877
    - diseminada, 878
    - tratamiento, 878
  - Hymenolepis nana*, 949
- I**
- Ictericia obstructiva, 235
  - Idraparinux, 1475
  - Imatinib, 79
  - Impétigo, 730, 1058
  - Incretinas, 629
  - Índice tobillo-brazo, 1456
  - Infarto agudo del miocardio, 1357
    - angiografía coronaria, 1362
    - angio-TC coronaria, 1362
    - angina inestable, 1356
    - arritmias, 1362
    - biomarcadores, 1358
    - clasificación, 1357
    - diagnóstico, 1357
    - ecocardiograma, 1361
    - electrocardiograma en reposo, 1358
    - estratificación pronóstica, 1357
    - intervención coronaria percutánea, 1363
    - manifestaciones clínicas, 1357
    - prevención 1366-1367
    - prueba de esfuerzo, 1361
    - radionúclidos, 1362
    - riesgo de muerte, 1359
    - segmento ST con o sin elevación, 1357
    - tratamiento, 1363
    - trombóticos, 1363
    - troponinas, 1359
  - Infecciones por
    - anaerobios, 739
      - orientación clínica, 741
      - tratamiento, 742
    - estafilococos, 719
      - choque tóxico, 722
      - diagnóstico, 723
      - manifestaciones clínicas, 720
      - patogenia, 719
      - portador, 725
      - tratamiento, 723
    - estreptococos, 727
      - agalactiae, 733
      - anaerobios, 732
      - artritis reactiva, 731
      - cepas nefritógenas, 728
      - clasificación, 727
      - choque tóxico, 732
      - diagnóstico, 729
      - faringoamigdalitis, 728, 729
      - manifestaciones clínicas, 729
      - piel, 1058

- pneumoniae*, 733
  - pyogenes*, 731
  - tratamiento (ver patologías)
  - viridans, 733
  - pseudomonas, 735
    - diagnóstico, 736
    - manifestaciones clínicas, 736
    - tratamiento, 737
  - tracto urinario, 794
    - diagnóstico, 797
    - imágenes, 799
    - manifestaciones clínicas, 796
    - microorganismos, 796
    - patogenia, 794
    - predisponentes, 795
  - tracto urinario superior, 795
    - tratamiento, 800
    - urocultivo, 798
  - transmisión sexual, 890
  - Infliximab, 354
  - Influenza, 920
    - neumonía, 921
    - tratamiento, 921
    - vacuna, 922
  - Inhibidores
    - acetilcolinesterasa, 473
    - bomba de protones, 287
    - calcineurina, 1079
    - COMT, 434
    - cotransportador sodio-glucosa, 630
    - DPP-4, 629
    - enzima convertidora de angiotensina, 1350
    - fosfodiesterasa-3, 1462
    - fosfodiesterasa-4, 1039
    - fosfodiesterasa-5, 653
    - HMG-CoA reductasa, 612
    - lipasas, 242
    - monoaminoxidasa, 484
    - recaptación de serotonina, 483
    - receptores de las glicoproteínas IIb/IIIa, 1470
    - selectivos para la recaptación de serotonina (ISRS), 483
    - transcriptasa inversa, 76, 205
    - trombina, directo, 1415, 1438
  - Insuficiencia cardíaca crónica, 1377
    - causas, 1379
    - diagnóstico, criterios, 1382
    - diastólica, 1387
    - ecocardiografía, 1383
    - estadios, 1379
    - fisiopatología, 1379
    - fracción de eyección, 1378
    - hipertensión arterial, 1379
    - manifestaciones clínicas, 1381
    - mensajes claves, 1387
    - péptidos natriuréticos, 1383
    - resincronización cardíaca, 1387
    - tratamiento, 1383
  - Insuficiencia coronaria,
    - manifestaciones clínicas, 1354
  - Insuficiencia pancreática crónica, malabsorción, 311
  - Insuficiencia renal aguda, 1100
    - diagnóstico, 1102
    - etiología, 1100
    - estadios, 1102
    - manifestaciones clínicas, 1102
    - paraclínica, 1103
    - tratamiento, 1104
  - Insuficiencia suprarrenal, 577
    - aguda, 582
    - congénita, 581
    - crónica, 578
    - manifestaciones clínicas, 578
    - tratamiento, 583
    - yatrogénica, 585
  - Insulina (s), 630
    - análogos, 633, 635
    - acción rápida, 633, 635
    - alergia, 637
    - bomba de infusión, 639
    - concentradas, 636
    - duración prolongada, 635
    - esquemas, 638
    - factor de sensibilidad, 640
    - indicaciones, 632
    - intermedia, 635
    - lispro, 634
    - mezclas, 636
    - prolongada, 635
    - propiedades farmacológicas, 634
    - regímenes insulínicos, 637
  - Insulinización, 640
  - Intolerancia a la glucosa, 622
  - Intervención coronaria percutánea, 1363
  - Iodo, en el
    - adenoma tóxico, 528
    - bocio difuso tóxico, 525
    - bocio multinodular, 527
    - carcinoma tiroideo, 551
  - Isotretinoína, 1016
  - Isoxazolil-penicilinas, 724
  - Ivabradina, 1365, 1386
  - Ivermectina, 945
- L**
- Lacosamida, 398
  - Lactulosa, 222, 330
  - Lamotrigina, 397
  - Larva *migrans* cutánea, 1027
  - Lasofoxifeno, 1206
  - Laxantes, 329, 331
  - Leishmaniasis tegumentaria, 1005
    - diagnóstico, 863
    - manifestaciones clínicas, 862
    - tratamiento, 864
  - Leishmaniasis visceral (Kala-Azar), 861
    - diagnóstico, 863
    - manifestaciones clínicas, 1005
    - tratamiento, 1009
  - Lenalidomida, 113, 117, 188
  - Lepra, 830
    - complicaciones, 835
    - diagnóstico, 837
    - lepromina, 837
    - manifestaciones clínicas, 831
    - tratamiento, 838
  - Leptospirosis, 809
    - diagnóstico, 811
    - manifestaciones clínicas, 810
    - tratamiento, 811
  - Lesinurad, 1256
  - Leucemias agudas, 63
    - clasificación,
      - FAB, 65
      - OMS, 66
    - criterios, 65

- morfológico, 65
    - citoquímico, 66
    - inmunofenotipo, 67
    - citogenéticos, 69
    - molecular, 69
    - paraclínicos, 70
  - diagnóstico, 64
  - manifestaciones clínicas, 64
  - pronóstico, 70
  - tratamiento, 71
  - Leucemia mieloide crónica, 75
    - crisis blástica, 76
    - criterios
      - citogenéticos, 76
      - moleculares, 77
    - diagnóstico, 75
    - pronóstico, 77
    - respuesta, 78
    - remisión, 84
    - tratamiento, 79
  - Leucemia linfocítica crónica, 87
    - anormalidades cromosómicas, 90
    - diagnóstico, 89
    - manifestaciones clínicas, 88
    - pronóstico, 91
    - respuesta, 98
    - trasplante, 97
    - tratamiento, 93
  - Levetiracetam, 398
  - Levodopa, 433
  - Levosimendán, 715
  - Levotiroxina, 551, 1432
  - Lidocaína, 280, 1319
  - Lincosamidas, 976
  - Linezólida, 983
  - Linfogranuloma venéreo, 902
  - Linfoma de Hodgkin, 121
    - clasificación, 123
    - diagnóstico, 124
    - estadios, 123
    - factores de riesgo, 123
    - manifestaciones clínicas, 122
    - pronóstico, 130
    - tratamiento, 125
  - Linfoma no Hodgkin, 135
    - clasificación, 136
    - diagnóstico, 139
    - indolente, 137
    - MALT, 137
    - manifestaciones clínicas, 136
    - pronóstico, 144
    - trasplante, 148
    - tratamiento, 145
  - Lipemia retinalis, 606
  - Lipogluco péptidos, 983
  - Líquido ascítico, 227
  - Lispro, 634
  - Litiasis biliar, 234
    - cirugía, 237
    - diagnóstico, 236
    - manifestaciones clínicas, 235
    - tratamiento, 237
    - ultrasonido, 236
  - Litiasis renal, 1125
    - alteraciones metabólicas, 1126
    - cólico renal, 1128, 1131
    - diagnóstico, 1128
    - dieta, 1132
    - embarazo, 1134
    - estruvita, 1127
    - evaluación metabólica, 1129
    - exámenes, 1130
    - farmacoterapia, 1132
    - génesis, 1125
    - hipercalciuria, 1130, 1133
    - hipercistinuria, 1127, 1131
    - hiperoxaluria, 1130
    - hipocitraturia, 1127
    - hiperuricosuria, 1127
    - imágenes, 1129
    - infección urinaria crónica, 1127
    - litotripsia extracorpórea, 1133
    - manifestaciones clínicas, 1128
    - nefrolitiasis por calcio, 1130
    - recurrencias, 1133
    - tratamiento, 1131
      - intervencionista, 1133
  - Litio, indicaciones, 485
  - Lorcaserina, 600
  - Lumbalgias puras, 1229
  - Lumbociática y ciáticas, 1230
  - Lupus cutáneo, 1074
    - diagnóstico, 1078
    - embarazo, 1078
    - fisiopatología, 1074
    - manifestaciones clínicas, 1075
    - medicamentos implicados, 1076
    - tratamiento, 1079
  - Lupus eritematoso sistémico, 1165
    - anticuerpos antifosfolípido, 1177
    - articular, 1172
    - cardíaca, 1175
    - criterios
      - actividad, 1169
      - clínicos, 1168
      - inmunológicos, 1178
    - cutáneo, 1170
    - diagnóstico, 1178
    - educación, 1307
    - embarazo, 1176
    - etiopatogenia, 1076
    - farmacoterapia, 1179
    - manifestaciones clínicas, 1167, 1176
    - neonatal, 1277,
    - neuropsiquiátricas, 1174
    - por medicamentos, 1167
    - pruebas, 1178
    - pulmonar, 1175
    - renal, 1172
    - tratamiento, 1179
    - trombocitopenia, 1177
- M**
- Macroglobulinemia de Waldenström, 110
  - Macrólidos, 975
    - indicaciones, 976
    - propiedades farmacológicas, 975
  - Malaria, 842
    - diagnóstico, 844
    - embarazo, 847
    - manifestaciones clínicas, 843
    - quimioprofilaxis, 848
    - tratamiento, 845
    - vacunas, 849
  - Maníacos, episodios, 479
  - Manometría

- esofágica, 286
  - anorrectal, 325
  - Marcapaso, indicaciones, 1388, 1423
  - Mebendazol, 945
  - Meglitinidas, 629
  - Melfalán, 113
  - Memantina, 474
  - Meningitis infecciosa, 784
    - antibióticos, 790
    - diagnóstico, 786
    - líquido cefalorraquídeo, 788
    - manifestaciones clínicas, 785
    - tratamiento, 789
  - Menopausia, 672
    - diagnóstico, 673
    - manifestaciones clínicas, 673
    - tratamiento, 674
  - 6-mercaptopurinas, 353
  - Mesalamina, 352
  - Metimazol, 524
  - Metirapona, prueba, 573, 579
  - Metotrexato, 354, 1039, 1081
  - Metronidato, 474
  - Metronidazol, 742
  - Miastenia *gravis*, 414
    - crisis,
      - colinérgica, 419
      - miasténica, 419
    - diagnóstico, 416
    - edrofonio, 416
    - exámenes
      - inmunológicos, 417
      - electrofisiológicos, 417
    - manifestaciones clínicas, 415
    - pruebas, 416
    - tratamiento, 417
  - Micetomas, 1055
  - Micofenolato de mofetilo, 1173
  - Micosis profundas, 876
  - Micosis superficiales, 1043
    - diagnóstico, 1044
    - formas clínicas, 1044
  - Mielinolisis pontina central, 448
  - Mieloma múltiple, 102
    - clasificación internacional, 109
    - COVID-19, 118
    - diagnóstico, 104
    - diagnóstico diferencial, 110
    - estadios, 109
    - manifestaciones clínicas, 103
    - respuesta, 117
    - tratamiento, 111
    - trasplante, 117
  - Migrañas, 370
    - criterios, 371
    - profilaxis, 380
    - tratamiento, 375
  - Milrinona, 715
  - Miltefosina, 865
  - Minoxidilo, 1351
  - Miocardiopatía (s),
    - alcohólica, 450 , 1508
    - antineoplásicos, 1497
    - Brugada, 1507
    - clasificación, 1495
      - chagásica, 1371
      - clasificación, 1372
      - diagnóstico, 1373
    - estadios, 1372
    - farmacoterapia, 1374
    - manifestaciones clínicas, 1371
  - dilatada, 1496
  - displasia arritmogénica, 1507
  - estrés (takotsubo), 1507
  - hipertrófica, 1503
  - imagenología, 1498
  - miocarditis, 1497
  - periparto, 1509
  - restrictiva, 1500
  - sarcoidosis, 1501
  - secundaria, 1496
  - tratamiento, 1499, 1501
  - Miopatía inflamatoria, 1191
    - alcohólica, 449
    - autoinmune necrosante, 1193
    - diagnóstico, 1189
    - miositis con cuerpos de inclusión, 1194
    - tratamiento, 1196
  - Mirtazapina, 483
  - Misoprostol, 298, 1189
  - Mitotano, 574
  - Mitramicina, 559
  - Mobitz tipo II, 1420
  - Molusco contagioso, 903
  - Monobactámicos, 972
  - Mononucleosis infecciosa, 935
    - diagnóstico, 937
    - manifestaciones clínicas, 936
    - tratamiento, 938
- N**
- Nadroparina, 1472
  - Naltrexona, 452
  - Necatoriasis (uncinariasis), 947
  - Necrosis tubular aguda, 1100
  - Nefazodona, 484
  - Nefritis intersticial, 1136
    - causas, 1137
    - diagnóstico, 1138
    - etiopatogenia, 1136
    - manifestaciones clínicas, 1138
    - tratamiento, 1139
  - Nefropatías en el embarazo, 1145
    - convulsiones, 1147
    - diagnóstico, 1148
    - hipertensión arterial
      - crónica, 1147
      - gestacional, 1147
    - tratamiento, 1148
  - Nefropatías glomerulares, 1091
    - causas, 1093
    - diagnóstico, 1095
    - farmacoterapia, 1097
    - inmunoglobulina IgA, 1094
    - manifestaciones clínicas, 1094
    - mecanismos inmunológicos, 1092
    - postestreptocócica, 1094
    - tratamiento, 1096
  - Nematodos intestinales, 940, 941
  - Neomicina, 963
  - Netilmicina, 963
  - Neumonías, 1321
    - adquirida en la comunidad, 1329
    - anaerobios, 1326
    - Chlamydophila pneumoniae*, 1327
    - Chlamydia psittaci*, 1327

- Coxiella burnetti*, 1328  
 diagnóstico, 1322  
 estimación de gravedad, 1323  
 etiología, 1325  
 fiebre Q, 1328  
 gramnegativos, 1327  
 graves, 1325  
*Haemophilus influenzae*, 1326  
 intrahospitalaria, 1331  
*Klebsiella pneumoniae*, 1326  
*Legionella pneumophila*, 1328  
 manifestaciones clínicas, 1322  
*Mycoplasma pneumoniae*, 1327  
 nosocomial, 1331  
 patogenia, 1321  
*Staphylococcus aureus*, 1326  
*Streptococcus pneumoniae*, 1325  
 tratamiento, 1329, 1330, 1332  
 ventilación mecánica, 1334  
 víricas, 1329  
 Neumocistosis, 883  
 Neurocisticercosis, 949  
   diagnóstico, 950  
   tratamiento, 951  
 Neuropatía diabética, 652  
 Neutropenia, 697  
   diagnóstico, 699  
   manifestaciones clínicas, 698  
   profilaxis, 703  
   tratamiento, 700  
 Niclosamida, 945  
 Nicorandil, 1366  
 Nifurtimox, 1374  
 Nilotinib, 80  
 Nimodipino, 1484  
 Nitazoxanida, 942  
 Nitratos, 1365  
 Nitrofuranos, 984  
 Nitroglicerina, 1363  
 Nitroimidazoles, 942, 983  
 Nivolumab, 127  
 Nódulos,  
   reumatoides, 1155  
   tiroideo no tóxico, 553  
 Noradrenalina, 711, 715, 999
- O**
- Obesidad, 592  
   circunferencia abdominal, 598  
   cirugía, 601  
   consecuencias, 595  
   contextura corporal, 598  
   diagnóstico, 596  
   índice de masa corporal, 597  
   índice de obesidad, 597  
   farmacoterapia, 599  
   manifestaciones clínicas, 594  
   tratamiento, 598  
 Olanzapina, 497  
 Olecraneana, bursitis, 1238  
 Olsalazina, 353  
 Omalizumab, 1284  
 Omega 3, 615  
 Onicomycosis, 1049  
 Orina, examen, 798  
 Orlistat, 600  
 Osteodistrofia renal, 1113  
 Osteomielitis, *S. aureus*, 720
- Osteoporosis, 1199  
   anticuerpos monoclonales, 1207  
   conclusiones, 1210  
   diagnóstico, 1200  
   farmacoterapia, 1204  
   hombre, 1209  
   manifestaciones clínicas, 1200  
   predisponentes, 1199  
   prevención, 1203  
   recomendaciones, 1210  
   tratamiento, 1203
- Ovario,  
   involución prematura, 665  
   poliquístico, 667  
   resistente, 663  
   tumores, 664  
 Oxamniquina, 872  
 Oxcarbazepina, 397  
 Oxazolidionas, 983  
 Oximetolona, 58  
 Oxiuriasis, 946
- P**
- Pancreatitis aguda, 239  
   biliar, 236  
   cirugía, 248  
   clasificación, 241  
   complicaciones, 243  
   diagnóstico, 242  
   manifestaciones clínicas, 242  
   pronóstico, 243  
   tratamiento, 245  
 Pánico, trastorno, 502  
 Papiloma humano, virus, 904  
 Paracentesis, 231  
 Paracoccidioidomycosis, 878  
 Parasitosis intestinal, 940  
 Paratiroides glándulas, enfermedades, 556  
 Paratiroides, hormona peptídica, 558  
 Parkinsonismo secundario, 430  
 Paromomicina, 865  
 Parotiditis aguda, 922  
 Paroxetina, 483  
 Pasireotida, 572  
 Pediculosis, 1023  
   cabeza, 1023  
   cuerpo, 1025  
   pubis, 1024  
   tratamiento, 1025  
 Pegloticosa, 1257  
 Pelagra, 449  
 Pembrolizumab, 129  
 Pénfigo, 1062  
   diagnóstico, 1064  
   fármacos, 1063  
   foliáceo, 1063  
   herpetiforme, 1064  
   paraneoplásico, 1064  
   tratamiento, 1065  
   vulgar, 1063  
 Penicilinas, 971  
   antiestafilocócicas, 971  
   antipseudomónicas, 962, 1336  
 Pentamidina, 865  
 Pentoxifilina, 1462  
 Pericarditis, 1425  
   aguda (vírica), 1427, 1429  
   autoinmune, 1431

constrictiva crónica, 1427  
 COVID-19, 1430  
 criterios, 1429  
 diagnóstico, 1428  
 diálisis, relacionada, 1431  
 ecocardiograma, 1429  
 electrocardiograma, 1428  
 etiología, 1426  
 fiebre reumática, 1392  
 imágenes (TC, RM torácica), 1429  
 infarto del miocardio, 1431  
 lúpica, 1431  
 manifestaciones clínicas, 1425  
 micótica, 1432  
 mixedematosa, 1432  
 neoplasias, 1432  
 piógena, 1430  
 taponamiento cardíaco, 1428  
 tratamiento, 1429  
 traumática, 1431  
 tuberculosa, 1430  
 urémica, 1431  
 Peritonitis espontánea, 226  
 Permetrina, 1022  
 Pie de Madura, 1055  
 Pie diabético, 646  
 Pielonefritis aguda, 797, 1143  
 Pielonefritis crónica, 1141  
   diagnóstico, 1142  
   manifestaciones clínicas, 1142  
   tratamiento, 1143  
 Piodermitis, 730  
 Piperacilina, 971  
 Piperazina, 945  
 Piperonilo, 1026  
 Pirantel, pamoato, 945  
 Piretrinas, 1026  
 Piribedil, 434  
 Pirimetamina, 855  
 Piruvatocinasa, déficit, 44  
 Pitiriasis versicolor, 1052  
 Plaquetas, concentrado, 196  
 Plasma fresco congelado, 198  
 Pleurodesis, 1319  
 Poliangeítis microscópica, 1219  
 Poliarteritis nudosa, 1218  
 Polimialgia reumática, 1217  
 Polimiositis, 1193,  
 Polimixina, B y E, 984  
 Polineuropatía  
   alcohólica, 447  
   diabética, 652  
 Ponatinib, 81  
*Pneumocystis jirovesii*, neumonía, 883  
 Pramipexol, 434  
 Prasugrel, 1468  
 Praziquantel, 872, 945  
 Prazosina, 1351  
 Prebióticos/probióticos, 319  
 Preeclampsia-eclampsia, 1145  
   diagnóstico, 1148  
   tratamiento, 1148  
 Primidona, 397  
 Probenecid, 1256  
 Progestágenos, 675  
 Propafenona, 1413  
 Prostatitis, 899  
 Proteína C, deficiencia, 1261

Proteína S, deficiencia, 1262  
 Protrombina G20210A, mutación, 1263  
 Pruebas,  
   aliento, 294  
   claudicación de los miembros inferiores, 1456  
   estimulación  
     ACTH, 579  
     CRH, 580  
   esfuerzo, 1361  
   índice tobillo-brazo, 1456  
   metirapona, 579  
   monofilamento, 648  
   pH esofágico, 286  
   progestágenos, 661  
 Pseudomonas, infecciones, 735  
 Psitacosis, 1327  
 Psoriasis, 1029  
   diagnóstico, 1035  
   formas clínicas, 1031  
   tratamiento, 1035  
 Puentes arteriales, 1463  
 Pulmón, cáncer, 1299  
   clasificación, 1300  
   estadios, 1303  
   diagnóstico, 1304  
   manifestaciones clínicas, 1300  
   manifestaciones endocrinas, 1302  
   metástasis, 1301  
   patogenia, 1299  
   síndromes paraneoplásicos, 1301  
 Punción lumbar, 369, 784, 787  
 Púrpura de Henoch-Schönlein, 1221  
 Púrpura trombocitopénica inmune, 150  
   diagnóstico, 154  
   manifestaciones clínicas, 153  
   respuesta, 159  
   tratamiento, 155

## Q

Queratolíticos, 1015  
 Quetiapina, 496  
 Quinolonas, 977  
   efectos adversos, 978  
   indicaciones, 979  
   propiedades farmacológicas, 978

## R

Radotinib, 81  
 Raloxifeno, 1206  
 Ranson, criterios, 244  
 Raynaud, fenómeno, 1186  
 Reacción de Jarisch-Herxheimer, 895  
 Reflujo gastroesofágico, 284  
 Renal, crisis por esclerodermia, 1187  
 Repaglinida, 629  
 Resinas fijadoras de ácidos biliares, 615  
 Resincronización cardíaca, 1423  
 Reteplasa, 1478  
 Reticulocitario, índice, 32  
 Retinooides, 1081  
 Retinopatía  
   diabética, 649  
   hipertensiva, 1342  
 Reumatismo de partes blandas, 1234  
   listado, 1236  
 Reumatológicas, emergencias, 1271  
 Rifamicinas, 984  
 Rifampicina, 838



- Rilonacept, 1257  
 Risperidona, 497  
 Rituximab, 418-770  
 Ribavirina, 42, 1066, 1162  
 Rivaroxabán, 1474  
 Rivastigmina, 473  
 Romosozumab, 1207  
 Romiplostin, 157  
 Rosácea, 1014  
 Rubéola, 925  
   vacuna, 926
- S**
- Sacubitrilo-valsartán, 1386  
 Sales (de)  
   calcio, 564  
   ferrosas, 22  
 Sangre completa, 195  
 Sarampión, 923  
   vacuna, 924  
 Secretagogos, 331  
 Selegilina, 434  
*Shunt*  
   peritoneo-venoso, 231  
   portocavo, 232  
 Sida, 906  
   antirretrovirales, 914  
   categoría inmunológica, 912  
   condición clínica, 910  
   contagio, 907  
   diagnóstico, 913  
   embarazo, 908  
   enfermedades oportunistas, 911  
   estadios, 912  
     avanzado, 909  
     crónico, 908  
     reciente, 908  
   manifestaciones clínicas, 910  
   tratamiento, 914  
   trastorno neurocognitivo (demencia), 913  
 Sertralina, 483, 601  
 Sífilis, 891  
   cardiovascular, 893  
   diagnóstico, 894  
   embarazo, 894  
   fases, 891  
   FTA-ABS, 895  
   gomas, 893  
   latente, 892  
   meningovascular, 893  
   neurosifilis, 893  
   primaria, 891  
   secundaria, 891  
   terciaria, 892  
   tratamiento, 895  
   VDRL, 894  
 Sildenafil, 653  
 Síndrome,  
   abstinencia alcohólica, 443  
   activación macrofágica, 1278  
   adrenogenital, 581, 585  
   anémico, 14  
   anserino, 1239  
   anticuerpos antifosfolípido, 1177  
   antifosfolípido catastrófico, 1271  
     manifestaciones clínicas, 1272  
     tratamiento, 1272  
   anti-Ro, 1277  
   antisintetasa-miositis de superposición, 1193  
   Asherman, 665  
   Bernard-Horner, 1301  
   Brugada, 1507  
   cardiorrenal, 1105  
   climatérico, 672  
   Cogan, 1225  
   cola de caballo, 1230  
   coronario agudo, tratamiento, 1354, 1363  
   coronario crónico, 1365  
   choque tóxico estreptocócico, 732  
   Churg-Strauss, 1221  
   Cushing, 566  
   dependencia alcohólica, 440  
   depresivo, 478  
   diarreico, 303  
   doloroso,  
     miofascial, 1242  
     regional complejo, 1241  
   Eaton-Lambert, 415, 1302  
   endocrinos, 1302  
   enfermo eutiroideo, 537  
   fatiga crónica, 1242  
   feminización testicular, 663  
   Hakim-Adams, 470  
   HELLP, 261  
   hepatorrenal, 216, 1106, 1108  
   hiperosmolar, 644  
   inmunodeficiencia adquirida, 906  
   insensibilidad a los andrógenos, 663  
   intestino irritable, 314  
     diagnóstico (Roma III), 315  
     manifestaciones clínicas, 314  
     tratamiento, 316  
   Kallmann, 664  
   Klinefelter, 679  
   Klippel-Feil, 663  
   Lemierre, 741  
   malabsorción intestinal, 311  
   mielodisplásico, 181  
     clasificación, 182  
     diagnóstico, 181  
     estudios citogenéticos, 181  
     inmunosupresores, 188  
     IPSS, 184  
     manifestaciones clínicas, 181  
     médula ósea, 185  
     pronóstico, 184  
     quimioterapia, 190  
     trasplante, 189  
     tratamiento, 187  
   nefrótico, 1121  
     diagnóstico, 112  
     manifestaciones clínicas, 1122  
     tratamiento, 1122  
   neuroléptico maligno, 496  
   nodo sinusal enfermo, 1407  
   ovario,  
     poliquístico, 667  
     resistente, 663  
   Pancoast, 1301  
   parkinsoniano, 428, 431  
   piel escaldada, 722, 1059  
   pinzamiento subacromial, 1238  
   POEMS, 110  
   preeclampsia-eclampsia, 259, 1145  
   pulmón-riñón, 1273  
     diagnóstico, 1274

- tratamiento, 1275
- quilomicronemia familiar (tipo I), 604
- Reiter, 899
- renocardiaco, 1106
- resistencia a la insulina, 620
- Rokitansky, 663
- Sharp, 1183
- Sheehan, 538, 666
- Sjögren, 1156
- trocantérico, 1239
- túnel
  - carpo, 1240
  - crural, 1241
  - Guyon, 1241
  - tarso, 1241
- Turner, 662
- urémico hemolítico, 262
- vasculítico, 1213
- vena cava superior, 1301
- Wernicke-korsakoff, 444
- Zieve, 446
- Síntomas somáticos, trastorno, 508
- Sitagliptina, 631
- Sorbitol, 330
- Somatización, 508
- Somogyi, efecto, 637
- Streptococcus viridans*, 733
- Subsalicilato de bismuto, 298
- Sucralfato, 298
- Sulfasalazina, 352
- Sulfato de magnesio, 260, 330, 564
- Sulfipirazona, 1256
- Sulfonilureas, 628
- Sulodexida, 1462
- T**
- Tadalafilo, 653
- Takotsubo*, 1507
- Talalgia plantar, 1239
- Talasemias, 34
  - $\alpha$ , 35
  - $\beta$ , 35
- Talidomida, 114, 1081
- Taponamiento cardíaco, 1428
- Taquicardia,
  - auricular, 1416
  - paroxística supraventricular, 1409
  - sinusal, 1406
  - ventricular, 1418
- Taquicardiomiopatía, 1416
- Teicoplanina, 982
- Tejido adiposo, 422
- Temblo (es), 421
  - alcohólico, 425
  - endocrinopatías, 425
  - esencial, 423
  - intencional, 424, 425
  - intoxicaciones, 425
  - neuropatía periférica, 426
  - postural, 423
  - reposo (parkinsoniano), 423
  - tipos, 422
  - tratamiento, 424
- Tendinopatía (tendinitis),
  - bicipital, 1238
  - De Quervain, 1237
  - manguito de los rotadores, 1238
- Tenecteplasa, 1478
- Teniasis, 948
- Terapia,
  - antimicrobiana, 970
  - antitrombótica, 1465
  - hormonal sustitutiva, 674
- Teriparatida, 1207
- Testosterona, reemplazo, 681
- Tetraciclinas, 980
  - indicaciones, 981
  - propiedades farmacológicas, 980
- Tiabendazol, 945
- Tiazidas, 1384, 1385
- Tiazolidinedionas, 628
- Tibolona, 1205
- Ticagrelor, 1468
- Ticlopidina, 1468
- Tinzaparina, 1472
- Tiñas,
  - barba, 1007
  - crural, 1047
  - cuero cabelludo, 1046
  - cuerpo, 1047
  - incógnita, 1050
  - manos, 1048
  - negra, 1053
  - pies, 1048
  - uñas, 1049
  - versicolor, 1052
- Tionamidas, 524
- Tirofibán, 1469
- Tiroideos, carcinoma, 550
  - células de Hürthle, 553
  - folicular, 552
  - indiferenciado, 552
  - linfomas, 553
  - medular, 552
  - papilar, 550
- Tiroideos nódulos no tóxicos, 553
- Tiroiditis (de), 545
  - aguda, 545
  - De Quervain, 546
  - Hashimoto, 548
  - hipertiroidismo, 546, 548
  - linfocítica silenciosa, 547
  - postpartum, 547
  - Riedel, 549
- Tirototoxicosis, crisis, 521
- Tobramicina, 963
- Tofos extraarticulares, 1252
- Tolerancia
  - glucosa oral, 622
  - insulina, 579
- Topiramato, 398, 600
- Toracocentesis, 1313, 1319
- Tormenta tiroidea, 530
- Toxina botulínica, 283
- Toxoplasmosis, 851
  - congénita, 853
  - diagnóstico, 853
  - inmunosuprimidos, 852
  - manifestaciones clínicas, 852
  - ocular, 853
  - prevención, 859
  - serología, 854
  - tratamiento, 856
- Transfusión, terapia, 194
- Transmisión sexual, infecciones, 890
- Trasplante de microbiota fecal, 334

- Trastorno (s)
  - afectivos, 477
    - bipolares, 480
    - depresión mayor, 478
    - distímico, 480
    - hipomaniaco, 479
    - maniaco, 479
    - sustancias, 504
    - tratamiento, 481
  - ansiedad, 501, 504
  - angustia, 501
  - clasificación, 501
  - enfermedades, 504
  - esquizoafectivo, 481
  - fobia social, 502
  - mutismo selectivo, 502
  - pánico, 502
  - separación, 502
    - tratamiento, 505
  - disociativos, 514
    - amnesia, 515
    - conversión, 518
    - despersonalización, 517
    - estupor, 518
    - fuga, 516
    - identidad, 516
    - motilidad/sensibilidad, 518
    - sustancias, 504
    - trance/posesión, 518,
    - tratamiento, 518
  - esquizofrénicos, 488
    - catatónica, 493
    - depresión posesquizofrénica, 493
    - desorganizada (hebefrénica), 492
    - farmacoterapia, 495
    - indiferenciada, 493
    - manifestaciones clínicas, 489, 490
    - paranoide, 492
    - residual, 493
    - simple, 494
    - tratamiento, 495
  - esquizofreniforme, 494
- Síntomas somáticos, 507
  - aflicción corporal, 510
  - distrés corporal, 509
  - dolor prolongado, 510
  - tratamiento, 512
- Trastorno mental y del comportamiento debido al consumo de alcohol (alcoholismo crónico), 437
  - abstinencia, 443
  - alcohólicos anónimos, 441
  - amnésico, 444
  - complicaciones médicas, 445
    - amnesia, 444
    - ambliopía, 449
    - cardiovasculares, 449
    - delirium*, 443
    - digestivas, 445
    - hematológicas, 445
    - hipotermia, 448
    - infecciones, 446
    - musculares, 449
    - pelagra, 449
    - polineuropatía, 447
    - SNC, 447-448
  - criterios de
    - abuso, 440
    - dependencia, 440
    - questionario AUDIT, 450
    - demencia, 444, 448
    - diagnóstico, 450
    - intoxicación aguda, 442
    - patrón nocivo, 439
    - tolerancia, 441
    - trastorno psicótico, 444
    - tratamiento, 452
- Trastorno neurocognitivo mayor (ver demencias)
- Trasudado, 1307
- Trazodona, 484
- Triamtereno, 574
- Tricocefalosis, 947
- Tricomoniasis, 900
- Triflusal, 1467
- Trimebutina, 317
- Trihexifenidil, 435
- Trimetazidina, 1366
- Trimetoprim-sulfametoxazol, 965
  - efectos adversos, 966
  - indicaciones, 966
  - propiedades farmacológicas, 965
  - toxicidad, 966
- Tripanosomiasis, 1368
- Triptanes, 376
- Trombectomías, 409, 1439, 1463
- Tromboangítis obliterante, 1217
- Tromboembolismo pulmonar, 1443
  - diagnóstico, 1444
  - exámenes, 1446
  - manifestaciones clínicas, 1443
  - predicción clínica, Ginebra/Wells, 1445,
  - tratamiento, 1449
  - tromboendarterectomía pulmonar, 1450
- Trombofilias, 1261
  - adquiridas, 1264
  - hereditarias, 1261
- Trombóticos, 1476
  - embolia pulmonar, 1449
  - ictus isquémico agudo, 408
  - infarto del miocardio, 1364
  - trombosis arterial periférica, 1461
  - trombosis venosa profunda, 1438
- Trombosis arterial aguda, 1458
- Trombosis venosa profunda de los miembros inferiores, 1434
  - complicaciones, 1436
  - COVID-19, 1440
  - diagnóstico, 1436
  - eco-Doppler, 1437
  - etiopatogenia, 1435
  - factores predisponentes, 1435
  - farmacoterapia, 1438
  - manifestaciones clínicas, 1435
  - prevención, 1438, 1440, 1441
  - probabilidad diagnóstica, 1436
  - tratamiento, 1439, 1440
  - trombectomía, 1438
  - trombóticos, 1439
- Tuberculosis, 813
  - articular, 816
  - bacteriología, 819, 823
  - contactos, 824
  - diagnóstico, 819
  - diseminada, 818
  - espondilodiscitis (Pott), 816
  - extrapulmonar, 815, 828
  - ganglionar, 816

gastrointestinal, 817  
 genital, 817  
 interacción de medicamentos, 827  
 latente, 814  
 manifestaciones clínicas, 814  
 meníngea, 817  
 miliar, 818  
 ósea, 816  
 pericarditis, 818  
 peritoneal, 817  
 pleural, 815  
 posprimaria, 814  
 primoinfección, 814  
 prueba cutánea, 820  
 pulmonar, 815  
 quimioprofilaxis, 820  
 reinfección, 81  
 renal, 816  
 resistente, 825  
 seguimiento, 824  
 sida, 826  
 tratamiento, 821  
   efectos adversos, 823  
   esquemas, 822

**U**

Úlcera,  
   duodenal, 294  
     cirugía, 300  
     complicaciones, 300  
     diagnóstico, 295  
     dieta, 298  
     manifestaciones clínicas, 294  
     tratamiento, 295  
   estrés, Curling/Cushing, 292  
   gástrica, 292  
     cirugía, 300  
     diagnóstico, 293  
     manifestaciones clínicas, 293  
 Ultrasonido duplex, 1456  
 Ureidopenicilinas, 971  
 Uretritis gonocócica, 895  
 Uretritis no gonocócica, 898  
 Uricolíticos, 1257  
 Uricostáticos, 1255  
 Uricosúricos, 1256  
 Urocinasa, 1477  
 Urocultivo, 798

**V**

Vacuna  
   anti-influenza, 922  
   anti-COVID-19, 1000  
 Vaginosis bacteriana, 900  
 Valaciclovir, 791, 902  
 Valganciclovir, 932  
 Valvulopatías en el embarazo, 1491  
 Vancomicina, 981  
 Varicela, 926  
   tratamiento, 928  
   vacuna, 928  
 Várices esofágicas, 221  
 Vardenafilo, 653  
 Vasculitis,  
   clasificación, 1215  
   complejos inmunes, 1225  
   crioglobulinémica, 1225  
   diagnóstico, 1276

IgA, asociada, 1221  
 leucocitoclástica cutánea, 1224  
 órgano específica, 1225  
 patogenia, 1213  
 sistema nervioso central, 1275  
 tratamiento, 1277  
 urticariana hipocomplementémica, 1225  
 Vasodilatadores  
   hipertensión arterial, 1350  
   insuficiencia cardíaca, 1384  
 Vasoconstrictores, 711  
 VDRL, 894  
 Vejiga neurógena, 795  
 Venlafaxina, 484  
 Vías  
   aéreas (obstrucción), 717  
   biliarias,  
     radiología, 237  
     ultrasonido, 236  
 Vigabatrina, 398  
 Virilizantes, tumores, 664  
 Virus  
   hepatotropos, 203  
   papiloma humano, 904  
 Vitamina B<sub>12</sub>  
   déficit, 24  
   diagnóstico, 27  
   manifestaciones clínicas, 26  
   metabolismo, 25  
   tratamiento, 28  
 Vitamina D, 1208  
 Vulvovaginitis, 900

**W**

Warfarina sódica  
   dosis, 1473  
   embriopatía, 1492  
   indicaciones, 1270, 1473  
   necrosis cutánea, 1261  
   vida media, 1473

**X**

Xantelasmas, 607  
 Xantomas tuberosos, 606, 607

**Y**

I<sup>131</sup> radiactivo, 525, 527, 543, 551  
 Yodo, 541, 543

**Z**

Zanamivir, 921  
 Zigomicosis, 887  
 Ziprasidona, 497



