



CIENCIA & SALUD

INTEGRANDO CONOCIMIENTOS

**REVISTA BIMESTRAL
AGOSTO - SETIEMBRE 2020
Volumen 4 / Número 4**



Directora Fundadora y Editora

Lic. Guiselle D'Avanzo Navarro
Universidad de Ciencias Universidad de
Ciencias Médicas (UCIMED), Costa Rica.

Diseño: Lic. Wilmar Avendaño Morera.

Revisión Filológica: Beatriz Ramírez Montero.

Encargada de sistemas: Lic. Guiselle
D'Avanzo Navarro.

Asistente de sistema y Revisión de Estilo:
Lic. Juan José Morales Valverde.

Comité Editorial

Lic. Guiselle D'Avanzo Navarro, Fundadora y
editora, Universidad de Ciencia Médicas
(UCIMED). Costa Rica.

Ing. Luis Diego Gene, Master en Bioingeniería
en la Universidad de RICE Houston, Microtec,
Costa Rica.

Ing. Natasha Overbo, Head of QA/RA EPD
Solutions, Philips Medical Systems Nederland,
Minesota EEUU.

Dra. Anabel Alfaro Obando, Médico
especialista en medicina Interna, Medicina de
Emergencias y Epidemiología. Consultora en
arbovirosis de la OPS/OMS, Costa Rica.

Ing. Jorge Andres Lizano Pereira Máster en
Dispositivos Médicos TE
Connectivity/Creganna Medical .Galway
Irlanda Old Ballybrit Galway, Irlanda.

Comité Científico

Dr. Carlos Siri, Medicina, Decano de Medicina
de la Universidad de Ciencia Médicas
(UCIMED).

Dra. Natalia Bastos, Decana de Farmacia,
Universidad de Ciencia Médicas (UCIMED),
Costa Rica.

MSc. Mario Chacón Vargas, Director de
Ciencias Básicas, Universidad de Ciencias
Médicas (UCIMED), Costa Rica.

Dr. Julio Mora, Microbiología, Decano de
Microbiología, Universidad de Ciencias
Médicas (UCIMED), Costa Rica.

Lic. Geovanny Garita, Fisioterapia, Decano de
Fisioterapia, Universidad de Ciencias Médicas
(UCIMED), Costa Rica.

Dr. Oscar Cerdas, Decano de
Posgrados, Universidad de Ciencias Médicas
(UCIMED), Costa Rica, Especialista en
Ginecología y obstetricia.

Granulomatosis con poliangeítis manifestaciones clínicas en cabeza y cuello.	3
Fístula Carótido-Cavernosa con resolución quirúrgica; Un reporte de caso y revisión de literatura.	12
Tumor de células granulares en esófago Presentación de caso y revisión de literatura.	18
Apraxia de la deglución y lenguaje asociado con encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA, reporte de un caso.	24
Indice de choque.	31
Infección invasiva por Listeria monocytogenes en un paciente con síndrome de Evans.	39
Análisis de las alteraciones posturales ocasionadas por la práctica del surf.	46
Acné vulgaris: Actualizaciones en fisiopatología y tratamiento.	52
Diagnóstico y manejo de invaginación intestinal en población pediátrica.	66
Muerte Cerebral, revisión de tema.	75
Diabetes mellitus tipo I : Retos para alcanzar un óptimo control glicémico.	84
Enfermedad de Ménière en adultos.	96
Glioblastomas: clasificación, caracterización molecular y vías de señalización comúnmente.	106
Reflujo vesicoureteral.	117
Posición al dormir de la gestante y su asociación con óbito fetal.	126
Meningoencefalitis Amebiana, revisión de tema.	132
Sangrado digestivo alto : Una emergencia médica.	144
Tumor de Wilms.	153
Malaria. Revisión bibliográfica.	162
Fibrilación atrial.	176
Actualización en fascitis necrotizante.	186
Diagnóstico diferencial de infertilidad femenina. Síndrome de Ovario Poliquistico e Hiperplasia Suprarrenal Congénita No Clásica.	195
Manejo nutricional actual de la PKU en niños.	205

Granulomatosis con poliangeitis: Manifestaciones clínicas en cabeza y

Granulomatosis with polyangiitis: clinical manifestations in the head and neck.

Pág. 2,11

Recibido: 26-03-2020

Aceptado: 08-06-2020

Dr. Josué D. Ramírez Esquivel¹

1. Médico General, Trabajador independiente, Costa Rica.

RESUMEN

La granulomatosis con poliangeitis es una enfermedad poco común, cuya incidencia anual es de 8-10 casos por millón de personas, causada por una reacción autoinmune inusual asociada a la elevación de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) que ocasionan vasculitis de pequeños vasos e inflamación granulomatosa. Estas reacciones ocasionan síntomas que usualmente comienzan de manera localizada, afectando la cabeza y el cuello, que progresan a una afectación sistémica con pobre pronóstico, sin embargo en ocasiones estos pueden ser pasados por altos y atrasar su diagnóstico. El artículo se centra en mencionar las manifestaciones clínicas más importantes en la cabeza y el cuello. El diagnóstico es difícil y se basa en las manifestaciones clínicas, asociadas a un análisis histopatológico y positividad de los ANCA. El tratamiento temprano ayuda a mejorar el pronóstico de esta, y se necesita de

un equipo multidisciplinario para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, para así lograr una remisión y prevenir la mayor cantidad de efectos adversos de los tratamientos.

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis is a rare disease, with an annual incidence of 8-10 cases per million people, it's caused by an unusual autoimmune reaction associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), producing small-vessel vasculitis and granulomatous inflammation. These reactions result in signs and symptoms, usually localized starting in the head and neck region, progressing to a systemic form with a poor prognosis, however, some of these symptoms can be overlooked and delay the diagnosis. This article centers in mentioning the most important clinical manifestations in the head and neck. Diagnosis is difficult, and it's based on clinical manifestations associated with



histopathological analysis and ANCA positivity. Early treatment helps improving the prognosis, and a multi-disciplinary cooperation is needed for the diagnosis and treatment of this disease, to adequately achieve the remission and to prevent most of the adverse effects of the treatments.

PALABRAS CLAVE

Granulomatosis con poliangeitis, Wegener, otorrinolaringología, ANCA, vasculitis, Reumatología.

KEY WORDS

Granulomatosis with polyangiitis, Wegener, otolaryngology, ANCA, vasculitis, rheumatology.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis sistémicas son enfermedades autoinmunes poco comunes y de etiología no del todo esclarecida, de manera general se van a dividir en subgrupos dependiendo del tamaño el vaso que estén afectando, la granulomatosis con poliangeitis (GPA) previamente llamada de Wegener se caracteriza por la vasculitis de vasos pequeños e inflamación granulomatosa necrotizante con una deficiencia de depósito de inmunocomplejos o complemento (pauci-inmune).

Esto coincide con un aumento en los títulos de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos contra la proteinasa 3 (PR3-ANCA), la GPA según su espectro clínico se divide en localizada y sistémica (1) (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Si bien esta enfermedad se considera rara su incidencia anual ronda los 8 a 10 casos por

millón de habitantes, puede afectar a cualquier grupo etario, sin embargo tiene un pico entre los 64-75 años y una incidencia en la edad pediátrica de 0.3 por millón (3). Esta afecta a todos los grupos étnicos y raciales, pero, destaca una clara predominancia en pacientes caucásicos, y en comparación con los hispanos, estos últimos tienden a presentar la enfermedad de manera más severa (3,4). Se pueden encontrar diferencias geográficas, donde países del norte de Europa como Reino Unido y Alemania cuentan con mayor incidencia de GPA en comparación con el sur como España, y otros sitios como Japón donde el espectro de las vasculitis relacionadas a ANCA tiende a ser más asociado a la poliangeitis microscópica que a GPA (3,4,5)

PATOGÉNESIS

El mecanismo fisiopatológico más estudiado en la GPA está asociado con la autoinmunidad del PR3-ANCA, sin embargo la génesis de estos autoanticuerpos es desconocido, y en esta intervienen factores genéticos, ambientales y biológicos (1). Este anticuerpo al estimular el neutrófilo ocasiona la liberación de factores proinflamatorios y de adhesión celular (6).

Dichas respuestas conducen a la degranulación de enzimas y radicales de oxígeno tóxicos, además del reclutamiento de otras células de la inflamación que perpetuarán y aumentarán la reacción, que resulta en daño endotelial y en aumento de la expresión de antígenos sobre la superficie de los neutrófilos, incrementando así la reactividad de los ANCA sobre ellos (1,6).

El origen de esta respuesta autoinmune puede hallarse correlacionado al mimetismo molecular, se ha encontrado evidencia de autoantígenos creados a partir de péptidos bacterianos de



S. aureus y otras bacterias a partir de sus fimbrias como *E. coli* y *K. pneumoniae*, que están asociadas a otros tipos de ANCA, como la dirigida contra la proteína de membrana lisosomal 2 (LAMP-2). Esta última, en modelos animales, se ha encontrado podría causar consecuencias similares a las de la GPA en el ser humano, y también ha podido ser detectada en seres humanos con GPA y por lo tanto se cree está involucrada en la génesis de esta respuesta inmune desordenada (6).

La comprensión de estos mecanismos es muy importante para llegar a obtener la mejor conducta terapéutica, ya que, sin tratamiento el curso natural de la enfermedad es rápidamente escalonado y fatal, lo cual justifica un tratamiento agresivo (7).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La GPA se subdivide en localizada si esta afectan vía respiratoria superior o inferior, o sistémica si afecta a riñón o pulmón. Las manifestaciones sistémicas adquieren real importancia e inclusive llegan a causar lesiones potencialmente mortales (6, 8). En el curso natural de la GPA lo más común es que al momento del diagnóstico los síntomas sean localizados, y conforme avanza comienza a presentar síntomas sistémicos, razón por la cual su pronto diagnóstico y tratamiento conlleva a una importante disminución de la morbimortalidad (2,9,10).

En un estudio cohorte por *Abdou et al*, se estudiaron un total de 701 casos y arroja que las principales manifestaciones iniciales por las cuales los pacientes consultaron son fatiga, artralgia, sinusitis, descarga nasal, tos, hipoacusia, otalgia, fiebre, hiposmia, renales

Tabla 1. Sitio de manifestación inicial al momento del diagnóstico (9)

Sitio	%
Senos paranasales	68
Nariz	51
Oído	43
Pulmón	62
Articulaciones	57
Riñón	38
Músculo	30
Ojo	30
Piel	27
Traqueo-bronquial	19

(hematuria, hipertensión, edema), erupción cutánea, oculares y por último nariz en silla de montar, siendo la cabeza y cuello el sitio principal (9).

MANIFESTACIONES RENALES:

El compromiso renal de las vasculitis relacionadas a ANCA es muchas veces expresado como una glomerulonefritis (GMN) rápidamente progresiva con hematuria, proteinuria, hipertensión o edemas. Esto sin un tratamiento temprano puede avanzar hasta la insuficiencia renal presentándose como una insuficiencia renal aguda, crónica o enfermedad renal terminal, e incluso manifestaciones mortales como la GMN necrotizante (11, 12).



MANIFESTACIONES PULMONARES

Sus manifestaciones pulmonares son un tanto inespecíficas, se mencionan nódulos, lesiones cavitadas, masas multifocales, pleuritis, tos, sibilancias, derrame pleural, infiltrados pulmonares, y la más temida la hemorragia alveolar difusa que ocasionaría insuficiencia respiratoria potencialmente mortal. El dúo de múltiples nódulos pulmonares cavitados y una obstrucción de la vía aérea pronunciada, son hallazgos importantes que orientan hacia la enfermedad (11, 13).

MANIFESTACIONES EN OÍDO

La mayoría de pacientes con manifestaciones a este nivel tiene una correlación con alteraciones inflamatorias en la mucosa de oído medio y mastoides, inclusive se ha asociado anomalías a lo largo de la mucosa de la trompa de Eustaquio o en su drenaje, a nivel de la nasofaringe (5, 14, 15).

Su manifestación más importante es la otitis media crónica serosa, pudiendo asociar una hipoacusia en su mayoría de tipo conductiva, asimismo, pueden encontrarse hipoacusias neurosensoriales y mixtas (2, 15, 16). Se cree que la afectación neurootológica es causada por efecto compresivo y destructivo de granulomas sobre el nervio vestibulococlear, estas masas afectan el hueso temporal desde la mastoides hacia su porción petrotimpánica.

Algunas hipótesis incluso mencionan el depósito de inmunocomplejos en la cóclea como el causante de la discapacidad auditiva (15,16, 17). Otras de las manifestaciones a consecuencia de la afectación otológica son las parálisis del nervio facial, dado a que la porción timpánica de este par craneal atraviesa el oído medio

en su porción superior y podría afectarse por compresión o vasculitis en su microvasculatura (14, 15, 16).

El vértigo ha sido descrito en estos pacientes sin embargo no es algo común, se cree es consecuencia de la afectación vestibular por inmunocomplejos, o siendo este un síntoma del compromiso al sistema nervioso central (17). En el oído externo puede haber lesiones ulcerativas, mismas se han descrito podrían llevar a la estenosis del canal (16, 18).

MANIFESTACIONES EN CAVIDADES NASALES

La enfermedad nasosinusal es la expresión clínica más frecuente de GPA en la cabeza y cuello, los signos y síntomas principales que se presentan son costras en la mucosa, rinosinusitis crónica, obstrucción nasal, descarga serosanguinolenta, cacosmia, hiposmia y epífora por compresión al drenaje del conducto nasolagrimal. (14,19)

La vasculitis generalmente ataca primero al plexo de Kiesselbach, siendo el sitio más frecuente de afectación nasosinusal por la GPA, que conforme avanza la enfermedad puede generar una alteración en la arquitectura del tabique septal, que puede culminar en deformidad externa (nariz en silla de montar) (14, 15,16). Posteriormente se continúa con su afectación hacia los senos paranasales e incluso podría afectar la base del cráneo (14, 16).

En su valoración, la endoscopia es de gran ayuda, sin embargo, la tomografía axial computarizada (TAC) es una herramienta importante en la valoración de la extensión de la enfermedad de manera no invasiva, los signos más importantes encontrados han sido el aumento del grosor de la mucosa, opacificación del seno, erosión



ósea, neo-osteogénesis, osteítis esclerosante y destrucción ósea (15, 20)

MANIFESTACIONES ORALES

Las manifestaciones en cavidad oral son raras, y usualmente se presentan como estomatitis ulcerativa en paladar, mejillas y lengua, además de lesiones eritemato-granulomatosas gingivales con petequias que recuerdan a fresas (5,18,21,22).

MANIFESTACIONES LARÍNGEAS, TRAQUEALES Y FARÍNGEAS

A este nivel los síntomas más usuales son la disnea, estridor y carraspeo, mientras la tos y disfonía son difíciles de encontrar (23, 24). A la visión endoscópica los hallazgos más comunes comprenden úlceras mucosas, edema, eritema y estenosis subglótica, esta última pudiendo presentarse de forma aguda, incluso llegando a requerir una traqueostomía de emergencia (16, 23).

Un estrechamiento de la vía aérea a este nivel lo sufrirá desde un 10-16% de los pacientes con GPA, asimismo, una disminución del lumen laríngeo a un 75% podría pasar asintomático, mientras uno del 80% podría conllevar la muerte si no es tratada, por lo cual es importante descartar patología a este nivel con el fin de resguardar la vía aérea (16, 23, 24).

MANIFESTACIONES EN OJO Y ÓRBITA

Esta es una de sus manifestaciones localizadas más temidas ya que podría llevar a una importante morbilidad, lo más común es la afectación a la órbita por una masa granulomatosa que se expandió a través de los senos paranasales

hasta el espacio retrorbitario, manifestándose como proptosis, diplopía, fistula nasoorbitaria, edema palpebral e incluso ceguera por compresión al nervio óptico (5, 10, 16).

Puede afectar el globo ocular ocasionando escleritis y epiescleritis, e incluso pudiendo afectar la vasculatura retiniana (10). En el sistema lacrimal se ha documentado dacrioadenitis, dacriocistoceles y dacriocistitis (16,25).

MANIFESTACIONES EN GLÁNDULAS SALIVALES

Las manifestaciones en este sitio suelen ser inusuales, y dentro de estas las más afectadas suelen ser las submandibulares y parótida, ocasionando inflamación y dolor, que incluso pueden asemejar abscesos o malignidad (16, 26).

MANIFESTACIONES EN PIEL

Se observan hasta en la mitad de los casos, su manifestación más común es púrpura en extremidades inferiores. Manifestaciones menos comunes incluyen pápulas y nódulos subcutáneos (10, 27).

DIAGNÓSTICO

En 1990 el Colegio Americano de Reumatología designó 4 criterios diagnósticos para la GPA, estos son: 1) compromiso sinusal, 2) radiografía de tórax con nódulos pulmonares, infiltrado pulmonar fijo o cavidades, 3) urianálisis con glóbulos rojos dismórficos con o sin cilindros hemáticos y 4) granuloma en una arteria o en el espacio perivascular de una arteria o arteriola. Si 2 de estos 4 se cumplen se tiene una sensibilidad del 88,2% y una especificidad del 92,0% para el diagnóstico (28). Sin embargo actualmente se



sabe que es un diagnóstico difícil y estos criterios no juegan un rol importante en el diagnóstico como lo hicieron hace unos años, este se basa sobre todo en las manifestaciones clínicas, en asociación con un análisis histopatológico y la positividad del PR3-ANCA, este último correlacionándose de manera directa con la actividad de la enfermedad (2, 10).

En la forma localizada de la enfermedad la positividad del ANCA es alrededor del 50%, en comparación del 90% de la sistémica, por lo tanto el rol de la biopsia en las manifestaciones de cabeza y cuello toman mayor valor, sin embargo, la sensibilidad de este marcador depende de manera directa del estadio y actividad de la patología, y no es estrictamente necesario para su diagnóstico, pudiendo diagnosticarse con síntomas concordantes con un análisis histopatológico (2, 11, 29).

A pesar de ello, los hallazgos histológicos muchas veces pueden ser inespecíficos en la región de cabeza y cuello, ya que, las dificultades técnicas para obtener los especímenes pueden alterar la calidad de la muestra, resultando en que la triada clásica de vasculitis, necrosis e inflamación granulomatosa se vea tan solo en un 16%. En contraste, la mayoría de biopsias a nivel pulmonar sí las muestran esta triada (29).

En el urianálisis se observan manifestaciones propias de la GMN, glóbulos rojos dismórficos con o sin la presencia de cilindros hemáticos, proteinuria de grado variable y leucocituria, destacando que la GMN es rápidamente progresiva y las pruebas de función renal indicarán el deterioro de su función, con el aumento sostenido de la creatinina sérica.

El análisis de los tejidos renales mostrará una GMN pauci-inmune o necrotizante, y en su presentación aguda podría únicamente presentar necrosis de las paredes vasculares (11, 29, 30)

TRATAMIENTO

El tratamiento médico inicial se utiliza con el objetivo de inducir la remisión, en otras palabras, la ausencia clínica de actividad de la enfermedad. Existen herramientas para valorar esta como el Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), que se basa en valores clínicos y de laboratorio (31, 32).

Al diagnosticar la enfermedad el tratamiento inicial debe instaurarse rápidamente. Para seleccionar el manejo farmacológico debemos categorizar al paciente en si tiene o no, una lesión que amenace algún órgano o a su vida (estos incluyen, pero no están limitados a: daño renal, hemorragia alveolar de cualquier grado, neuropatía motora, afectación cardiaca, meníngea, retroorbitaria o mesentérica).

Si la presentación inicial de la GPA no amenaza la vida el tratamiento se basa en glucocorticoides (prednisolona 1 mg/kg/día máximo 80mg/día oral) asociados a metotrexate (20–25 mg/semana, oral o parenteral) o micofenolato de Mofetil (hasta 3 g/día oral), la dosis de prednisolona se debe de disminuir gradualmente, y así tener una meta de 7,5-10 mg/día para el mes 3 de tratamiento, sin embargo en la práctica este objetivo puede tomar hasta 5 meses (31, 32, 33).

Si al momento instaurar el tratamiento inicial hay datos de amenaza a algún órgano o la vida del paciente, o si se tratase de una recaída grave se



recomienda glucocorticoides con ciclofosfamida (en pulsos intravenosos inicialmente cada 2 semanas e ir aumentando a cada 3 semanas, la dosis recomendada de la Sociedad Británica de Reumatología de 15 mg/kg), o rituximab (375 mg/m²/semana intravenoso por 4 semanas).

Es importante recordar que la toxicidad de la ciclofosfamida a largo plazo depende de sus dosis acumulativas, la dosis máxima en toda la vida no debería ser mayor de 25 gramos para evitarla. Si en la presentación inicial se obtiene un valor de creatinina sérica mayor a 5,7 mg/dL o hay una hemorragia alveolar se recomienda el uso de plasmaféresis, ya que se ha demostrado que esta previene la enfermedad renal terminal o muerte a 3 meses (31, 32, 33, 34)

Una vez conseguida la remisión se recomienda un tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides a dosis bajas junto con metrotexate (20–25 mg/semana, oral o parenteral), azatriopina (2 mg/kd/día oral), rituximab (1 gramo cada 4-6 meses intravenoso) o micofenolato de mofetil (2 g/día oral). Se debe mantener por 24 meses y posterior de este tiempo regular las dosis a la baja para intentar una remisión sin medicamentos, sin embargo las recaídas son comunes (31, 32, 33)

Los efectos adversos de estos tratamientos son amplios e inclusive podrían conducir a la muerte, dentro de sus consecuencias más frecuentes se encuentran las infecciones, ya que estos encuentran un medio inmunocomprometido por efecto farmacológico y pueden complicar rápidamente (10, 16, 31).

El tratamiento quirúrgico es limitado, sin embargo, se recomienda como una alternativa solamente cuando el tratamiento sistémico ha fallado, ya que en estos pacientes hay un

importante problema en la perfusión del tejido afectado y un procedimiento quirúrgico puede empeorar la clínica del paciente o no tener los resultados deseados.

El impacto en la calidad vida del paciente de algunos síntomas, o el impacto psicológico de las deformidades nasales llevan a que las correcciones quirúrgicas sean necesarias en algunos casos (14, 16)

A nivel laringo-traqueal la consolidación de una vía aérea es fundamental, solo 1 de cada 5 pacientes necesitará procedimientos a este nivel, dentro de los que se mencionan la dilatación endoscópica, la resección del segmento estenótico, y la escisión con láser. La traqueostomía se reserva para pacientes severamente afectados (14, 16, 24).

CONCLUSIONES

La GPA es una enfermedad poco común, con un curso natural severo, y cuyas manifestaciones iniciales van a encontrarse principalmente en la cabeza y el cuello, siendo el otorrinolaringólogo uno de los primeros médicos que va a tener contacto con estos pacientes. Por lo tanto, el conocer estas manifestaciones, el diagnóstico de la enfermedad y su manejo, es de suma importancia para disminuir la morbimortalidad de la misma y sus consecuencias irreversibles, con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente y su pronóstico.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jennette JC, Falk RJ, Hussein Gasim A. Pathogenesis of ANCA vasculitis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2011May;20(3):263–70.
2. Schilder AM. Wegener's Granulomatosis vasculitis and granuloma. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9:483–7.
3. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of ANCA-associated Vasculitis. *Rheumatic disease clinics*. 2010Aug;36(3):447–61.
4. Katsuyama T, Sada K-E, Makino H. Current concept and epidemiology of systemic Vasculitides. *Allergy international*. 2014Dec;63(4):505–13.
5. Holle JU, Laudien M, Gross WL. Clinical manifestations and treatment of Wegener's Granulomatosis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2010Aug;36(3):507–26.
6. Gomez-Puerta JA, Bosch X. Anti-neutrophil cytoplasmic Antibody Pathogenesis in small- vessel Vasculitis. *The American Journal of Pathology*. 2009Nov5;175(5):1790–8.
7. Hoffman G, Kerr GS, Leavit RY, Hallahan CW. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Annals of Internal Medicine*. 1992Mar15;116(6):488–98.
8. Taylor SC, Clayburgh DR, Rosenbaum JT, Schindler JS. Progression and management of Wegener's hgranulomatosis in the head and neck. *The Laryngoscope*. 2012Aug;122:1695–700.
9. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GF, Sharp GC, Specks U, McDonald T, et al. Wegener's Granulomatosis: Survey of 701 Patients in North America. Changes in Outcome in the 1990s. *The Journal of Rheumatology*. 2002;29(2):309–16.
10. Kuabaisi B, Samra KA, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2016May;5(2):61–9.
11. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *International Journal of Immunopathology & Pharmacology*. 2016Jun;29(2):1–7.
12. DeGroot K. Renal disease in small-vessel vasculitis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2012Nov;79(2):22–6.
13. Gildea TR. Pulmonary disease in small-vessel vasculitis. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*. 2012Nov;79(3):27–30.



14. Alam DM, Seth R, Sindwani R, Woodson EA, Rajasekaran K. Upper airway manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2012Nov;79(3):S16–S21.
15. Sharma A, Deshmukh S, Dabholkar J. ENT manifestations of Wegeners Granulomatosis. *Otolaryngologia Polska*. 2013;67:257–60.
16. Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P, Krecicki T. Granulomatosis With Polyangiitis in Otolaryngologist Practice: a review of Current Knowledge. *Clinical and experimental Otolaryngology*. 2016Mar;9(1):8–13.
17. Takagi D, Nakamaru Y, Maguchi S, Furuta Y, Fukuda S. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *The Laryngoscope*. 2002Sep;112:1684–90.
18. McCaffret TV, McDonald TJ, Facer GW, DeRemee RA. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 1980Sep1;88(5):586–93.
19. Cannady SS, Batra PS, Koenig C, Lorenz RR, Citardi MJ, Langford C, et al. Sinonasal Wegener Granulomatosis: A Single-Institution Experience With 120 Cases. *The Laryngoscope*. 2009Apr;119:757–61.
20. Grindler D, Cannady S, Batra PS. Computed tomography findings in sinonasal Wegener's granulomatosis. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2009Sep;23(5):497–501.
21. Candau A, Valenzuela B, Dean A, Alamillos FJ. Wegener's Granulomatosis With Oral Mucosal Involvement as First Manifestation. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2014;65(1):53–5.
22. Stewart C, Cohen D, Bhattacharyya I, Scheitler L, Riley S, Calamia K, et al. Oral manifestations of Wegener's granulomatosis A report of three cases and a literature review. *The Journal of the American Dental Association*. 2007Mar;138(3):338–48.
23. Vega Braga FL, Machado de Carvalho G, Caixeta Guimarães A, Scaramussa L, ordão Gusmão R. Manifestaciones otorrinolaringológicas de la granulomatosis de Wegener. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2013;64(1):45–9.
24. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Canela M, Lorente J, Pallisa E, Vilardell-Tarrés M. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Lupus*. 2008Sep;17(9):832–6.
25. Westbrook BJ, Scurry WC, Hudak DT, McGinn J, Stack Jr BC. Recurrent bilateral dacryocystoceles in Wegeners granulomatosis: a rhinologic perspective. *American Journal of Otolaryngology-Head and neck medicine*. 2007;27:409–12.



26. Gassling V, Wiltfang Jörg, Hampe J, Bräsen JH, Both M, Moosig F. Salivary Gland Swelling In Wegener's Granulomatosis: A Rare Cause Of A Frequent Symptom. The Journal Of Rheumatology . 2010Dec;37(12):2633–5.
27. Comfere NI, Macaron NC, Gibson LE. Cutaneous manifestations of Wegener's granulomatosis a clinicopathologic study of 17 patients and correlation to antineutrophil cytoplasmic antibody status. Journal of Cutaneous Pathology. 2007Oct;34(10):739–47.
28. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College Of Rheumatology 1990 Criteria For The Classification Of Wegener's Granulomatosis. Arthritis and Rheumatology. 1990Aug;33(8):1101–7.
29. Jeannette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. Clinical Journal of American Society of Nephrology. 2016Oct;12(10).
30. Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Perkowska K, Puszczewicz M. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. Postgraduate medicine. 2018Jan;:581–96.
31. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hellmich B, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis . Annals of the Rheumatic Diseases. 2017Aug1;75(9):1583–94.
32. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. Rheumatology. 2014Dec;53(12):2306–9.
33. Lynch III JP, Derhovanessian A, Tazelaar H, Belperio JA. Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's Granulomatosis): Evolving Concepts in Treatment. Seminars in Respiratory and Critical Care Medici. 2018;39:434–58.
34. Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. Royal College of Physicians, Clinical Medicine. 2017Feb;17(1):60–4.



Fístula Carótido-Cavernosa con resolución quirúrgica; Un reporte de caso y revisión de literatura.

Carotid cavernous fistula with surgical resolution; a case report and literature review.

Pág. 12,17

Recibido: 07-05-2020

Aceptado: 08-06-2020

Dr. Mora Navarro Daniel¹

Dr. Biehl Saborio Franz²

1. Médico General, Trabajador independiente, Costa Rica.

2. Médico General, Trabajador independiente, Costa Rica.

RESUMEN

Las fístulas carótido cavernosas son comunicaciones anormales entre el sistema arterial carotideo y el seno venoso cavernoso. Estas son adquiridas y de inicio tanto espontáneo como crónico. Divididas anatómicamente en directas donde su etiología principal es traumática, como dúrales donde la etiología es multifactorial. Se presenta el caso de un paciente portador de una fístula carótido-cavernosa tipo C. Un hombre de 59 años conocido sano inicia con sintomatología 7 meses después de un trauma penetrante a cuello anterior. Inyección conjuntival, dolor en hemicara, diplopía y tinnitus pulsátil. Se realizan múltiples tomografías computarizadas y una resonancia, las cuales orientan a un diagnóstico vascular, el cual es corroborado con una angiografía, la cual logra diagnosticar una fístula carótido cavernosa tipo C. Esta fue tratada mediante embolización

endovascular en dos ocasiones con disminución de la sintomatología y normalización de la presión intraocular.

PALABRAS CLAVE

Fístula carótido cavernosa, inyección conjuntival, trauma, cefalea pulsátil, seno cavernoso, arteria carótida.

ABSTRACT

Carotid cavernous fistulas are abnormal communications between the carotid arterial system and the venous cavernous sinus. These can be divided anatomically into direct, where the main etiology is traumatic, and dural where the etiology is multifactorial. Presented here is a case of a patient with a type C carotid cavernous fistula. The case of a 59-year-old male previously healthy presents conjunctival



injection, hemifacial pain, diplopia, and pulsatile tinnitus 7 months after penetrating anterior neck trauma. Several CT scans and MRI are performed which guide the diagnosis towards a vascular origin. An angiography finally establishes the diagnosis of a type C carotid cavernous fistula. An embolization is performed in two occasions which normalizes intraocular pressure and reduces symptomatology.

KEYWORDS

Carotid cavernous fistula, conjunctival injection, trauma, throbbing headache, cavernous sinus, carotid artery.

REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de un paciente masculino de 59 años conocido sano con antecedente de trauma penetrante de cuello anterior, 7 meses antes del inicio de síntomas. Trauma ocurrido con un fragmento de alambre de púa el cual viaja como proyectil al ser impactado con una moto guadaña.

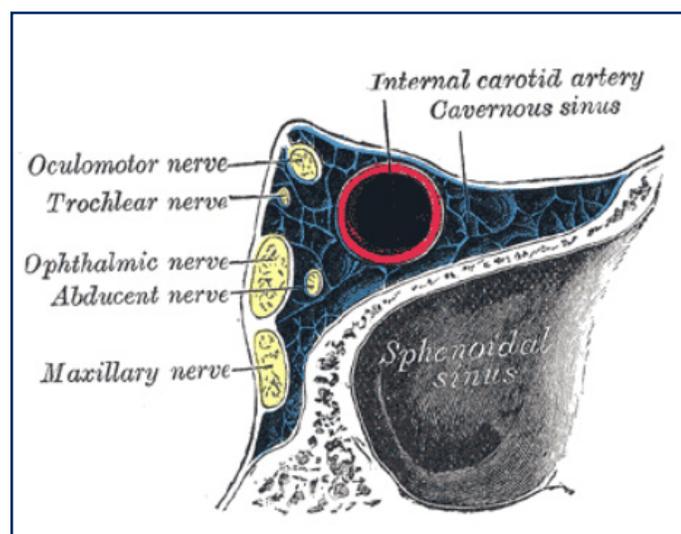


Figura 1. Anatomía del seno cavernoso (Wikimedia commons, Grays anatomy)



Figura 2. Radiografía de cuello lateral. Se observa cuerpo extraño anterior a vía aérea. (Base de datos Radiología Hospital Mexico., 2019)

Intraoperatoriamente durante la laringoscopia con traqueostomía se realiza hallazgo de un cuerpo extraño metálico posterior a istmo tiroideo hasta región subglótica a nivel submucoso. Se realiza cierre de traqueostomía y el paciente se egresa sin complicaciones y, continúa en control por la consulta externa. Durante los controles, el paciente no aqueja ninguna sintomatología.

El paciente inicia con sintomatología 5 meses después. Aqueja dolor en hemicara derecha con parestias e inyección conjuntival bilateral con diplopía y dolor al realizar movimientos oculares como síntomas principales, dada la persistencia de su sintomatología a pesar de tratamiento sintomático se realiza estudios por privado. Se documenta por medio de una



tomografía contrastada un quiste aracnoideo vs mega cisterna en fosa posterior como hallazgo incidental. Pero sin datos de malformación arteriovenosa ni dilataciones aneurismáticas. Se realiza una resonancia magnética encontrándose un *“Aumento del volumen de los tejidos blandos del seno cavernoso izquierdo, principalmente (siendo el de mayor engrosamiento el seno izquierdo, mostrando realce homogéneo que se proyecta a la fisura orbitaria superior.”*

La sintomatología avanza hasta presentar quemosis con leve edema periorbitario con midriasis y exoftalmos bilateral no cuantificado. Asimismo, inicia con acúfenos pulsátiles que fluctúa entre oídos y dolor submaxilar izquierdo.



Figura 3. T.A.C. Se observa aumento de diámetro de vena oftálmica superior izquierda. Realce de senos cavernosos. (Base de datos Radiología Hospital Mexico., 2019)

Se realiza una tonometría por aplanación con una PIO (presión intraocular) de 22 mm Hg OD y 24 mm Hg OS con agudeza visual simétrica 20/25 con pinhole. Fondo de ojo: Nervio óptico 0.5 Excavación íntegra, Macula sin lesiones, Retina aplicada en 4 cuadrantes.

Se realiza agio-T.A.C de cerebro el cual se reporta como:

“Sin franca evidencia de lesiones aneurismáticas ni fistulas. Asocia reforzamiento de medio de contraste a nivel de seno cavernoso.”

Neurocirugía realiza intervención quirúrgica con angiografía y embolización de pedículos de arteria menígea media y maxilar izquierda y faríngea ascendente derecho, con lo cual se diagnostica una fístula carótida cavernosa tipo C.



Figura 4. Angiografía cerebral. Se observa llenado de medio de contraste por la ACE derecha con difuminación del medio de contraste en el sitio de la fístula. Lo cual define la fístula como de bajo flujo.

Una segunda angiografía confirmatoria observa persistencia de la fístula y se embolizan pedículos de maxilar interna y menígea media derecha. Persisten pedículos de ramas de arterias carótidas internas. Estos no se embolizan.

Se confirma una PIO postoperatoria OD 20 mm Hg, OS 22 mm Hg. Ambos ojos con persistencia de vasos congestivos y ausencia de sintomatología reportada por el paciente.



DISCUSIÓN

Las fístulas carótido cavernosas son malformaciones arteriovenosas adquiridas, en vez de congénitas. Estas se pueden dividir en malformaciones de alto flujo y malformaciones de bajo flujo. Las lesiones de alto flujo se presentan cuando existe una comunicación directa entre la arteria carótida y los senos venosos duros. Las lesiones de bajo flujo se presentan como una fístula dural que permite comunicación indirecta entre el seno cavernoso con ramas de la carótida interna o carótida externa.

La clasificación de Barrow es la utilizada actualmente para subclasificar las fístulas carótido-cavernosas. Esta clasifica las malformaciones de alto flujo como A. Las fístulas carótido-cavernosas tipo A se asocian con una única laceración endotelial de la carótida, que permite flujo directamente hacia el seno cavernoso. Las categorías B-D son de bajo flujo. En la categoría B, el flujo arterial proviene de ramas pequeñas de la porción cavernosa de la arteria carótida. En la categoría C, la presente en el paciente de este caso, el flujo arterial proviene de ramas de la carótida externa. Esto se comprueba en la angiografía con embolización de ramas de la arteria meníngea media y maxilar izquierda. Por último, las fístulas clasificadas como tipo D, tienen un componente mixto entre aferencias provenientes de la arteria carótida interna y carótida externa.

La incidencia de esta patología no se encuentra documentada con exactitud en la literatura al momento de la revisión de este caso. En un estudio alemán de 1994, acerca de la fisiopatología de las fístulas carótido-cavernosas llevada a cargo por Helmke K, se evidenció que la patología es igualmente prevalente en mujeres que en

hombres y, que se puede presentar en cualquier grupo etario. En una investigación realizada el 2007, por Liang W, para la universidad de Zhejiang en China, se concluyó que las fístulas carótido-cavernosas pueden estar presentes en un 4% de los pacientes con fractura basilar del cráneo. En el contexto traumático, las fístulas carótido-cavernosas son más prevalentes en el sexo masculino. La hipótesis actual sugiere que el aumento de la presión arterial intraluminal causa ruptura espontánea, con la subsecuente creación de una fístula.

La etiología de las fístulas carótido-cavernosas no traumáticas es en su mayoría idiopática. Hay factores precipitantes como lo son colagenopatías como Ehlers-Danlos, aneurismas carotídeos previamente existentes y por comunicaciones arterio-durales microscópicas previamente existentes.

La clínica presente en paciente con fístulas carótido-cavernosas es muy variada. A continuación, se detalla las manifestaciones clínicas más comunes en fístulas tipo A:

- 80% asocia sonidos de “flujo de agua”
- 29-50% asocia visión borrosa
- 53-75% asocia cefalea
- 50-85% asocia diplopía
- 35% asocia dolor orbicular
- 72-87% asocia proptosis
- 55-89% asocia quemosis e inyección conjuntival
- Oftalmoplejía hasta en 85% de los casos

En las fístulas de bajo flujo o clasificaciones B-D, normalmente presentan menos sintomatología que las de alto flujo. En estos casos, los síntomas más comunes son molestias en el área orbitaria, dolor ocular, pérdida de visión.



La pérdida de agudeza visual, generalmente se asocia a malformaciones anteriores con ramas de la arteria carótida interna. Esto se debe a una o varias de las siguientes causas:

- Aumento de la presión intraocular secundario a congestión orbitaria
- Retinopatía secundaria a estasis venosa
- Hemorragia vítrea
- Retinopatía proliferativa
- Neuropatía óptica isquémica
- Desprendimiento exudativo de retina

La reconstrucción angiográfica es el “*gold standard*” para el diagnóstico de fístula carótido-cavernosa. No obstante, el TAC, la resonancia magnética y la angiografía convencional también son útiles para establecer el diagnóstico. En el TAC se busca expansión del seno cavernoso y aumento del volumen de la vena oftálmica superior. La resonancia magnética es más sensible para buscar datos de proptosis y alteraciones en el drenaje del seno cavernoso.

El tratamiento depende de varios factores. En fístulas de alto flujo, la probabilidad de

resolución espontánea es muy baja y los pacientes que las presentan se encuentran generalmente sintomáticos. Por estas razones, se prefiere dar un manejo intervencionista. Las fístulas que presentan menos sintomatología pueden ser observadas de manera expectante. La sintomatología del paciente será lo que ultimadamente decidirá el curso del tratamiento. La obliteración endovascular es la técnica de elección para llevar a cabo este procedimiento. Esto se puede lograr mediante embolización transarterial o transvenosa. Varios estudios sugieren que se logra una reparación en hasta un 99% de los casos. El estudio realizado por Wang, W para la Universidad Shanghai Jiao Tong reporta que hasta un 84% de los pacientes tuvo una reparación completa con solo una técnica quirúrgica, ya sea con colocación de balones o con bobinas.

En paciente con fístulas de bajo flujo, la embolización transarterial se vuelve más difícil, por lo que se opta por embolización transvenosa. El manejo quirúrgico es reservado para pacientes donde no se logre un abordaje endovascular o este sea inútil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ellis JA, Goldstein BS, Connolly ES, Meyers PM (2012) Carotid-cavernous fístulas. *Neurosurg Focus* 32(5): E9
2. Liang W, Xiaofeng Y, Weiguo L, Wusi Q, Gang S, Xuesheng Z (2007) Traumatic carotid cavernous fístula accompanying basilar skull fracture: a study on the incidence of traumatic carotid cavernous fistula in the patients with basilar skull fracture and the prognostic analysis about traumatic carotid cavernous fístula. *J Trauma* 63:1014–1020.
3. De Keizer R (2003) Carotid cavernous and orbital arteriovenous fistulas: ocular features, diagnostics, and hemodynamic considerations in relation to visual impairment and morbidity. *Orbit* 22:121–142.



4. Kirsch M, Henkes H, Liebig T, Weber W, Esser J, Golik S, Kuhne D (2006) Endovascular management of dural carotid- cavernous sinus fistulas in 141 patients. *Neuroradiology* 48:486–490.
5. Gupta AK, Purkayastha S, Krishnamoorthy T, Bodheey NK, Kapilamoorthy TR, Kesavadas C et al (2006) Endovascular treatment of direct carotid cavernous fistulae: a pictorial review. *Neuroradiology* 48:831–839.
6. Al-Mufti F, Amuluru K, El-Ghanem M et al (2017) Spontaneous bilateral carotid-cavernous fistulas secondary to cavernous sinus thrombosis. *Neurosurgery* 80:646–654.
7. Mason TH, Swain GM, Osherof HR (1954) Bilateral carotid-cavernous fistula. *J Neurosurg* 11:323–326
8. Jamieson KG (1964) Bilateral carotico-cavernous fistulae. Hypo-pituitarism from bilateral carotid ligation for surgical cure. *Aust NZ J Surg* 34:1–10.
9. Barrow DL, Spector RH, Braun IF, et al. Classification and treatment of spontaneous carotid-cavernous sinus fistulas. *J Neurosurg* 1985; 62:248.

Helmke K, Krüger O, Laas R. The direct carotid cavernous fistula: a clinical, pathoanatomical,
10. and physical study. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 127:1.
11. Wang W, Li YD, Li MH, et al. Endovascular treatment of post-traumatic direct carotid-cavernous fistulas: A single-center experience. *J Clin Neurosci* 2011; 18:24.
12. Meyers PM, Halbach VV, Dowd CF, et al. Dural carotid cavernous fistula: definitive endovascular management and long-term follow-up. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:85.
13. Base de datos Radiología Hospital México. (2019). la uruca, San Jose, Costa Rica.
14. Wikimedia commons. (Gray's anatomy). From Wikimedia commons: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d9/Gray786.png>



Tumor de células granulares en esófago

Presentación de caso y revisión de literatura

Esophageal granular cell tumor

Case presentation and literature review.

Pág. 18,23

Recibido: 06-05-2020

Aceptado: 08-06-2020

Dra. Nicole Caro Porras¹

Dra. Marianela Alvarado Salazar²

1. Médico residente, Caja Costarricense del Seguro Social. Costa Rica.

2. Médico especialista en Gastroenterología. Caja Costarricense del Seguro Social. Costa Rica.

RESUMEN

El tumor de células granulares o de Abrikossoff es un tumor infrecuente. Usualmente es benigno, pero existen casos documentados de malignidad. Puede encontrarse en cualquier localización anatómica, y se sabe que posee derivación neural. Un 4-6% se localiza en el tracto gastrointestinal y un tercio de ellos, en esófago. Es un tumor usualmente asintomático, por lo que la mayoría se diagnostica en endoscopías realizadas por otras causas. La edad de diagnóstico es alrededor de los 30-60 años. Macroscópicamente, se observa como una masa sésil, firme, blanco-amarillenta y está localizada principalmente en submucosa. A la histología e inmunohistoquímica se documenta granulaciones y positividad para S-100 y PAS diastasa resistente. En este trabajo se presenta un caso de tumor de células granulares de esófago con características típicas descritas en la literatura, diagnosticado en el Hospital

Escalante Pradilla. A nuestro conocimiento, es el primer tumor de Abrikossoff de esófago reportado en Costa Rica.

PALABRAS CLAVE

Tumor de células granulares; esófago; tracto gastrointestinal; inmunohistoquímica. Fuente DeCS.

ABSTRACT

Granular cell tumor or Abrikossoff's tumor, is uncommon. It is usually benign, although there are some malignant tumors reported. It can be located anywhere in the body and is believed that it has a neural origin. About 4-6% are located in the gastrointestinal tract, and one third of them, in the esophagus. It is usually an asymptomatic tumor, most of the time diagnosed in endoscopies conducted by other causes. The age of diagnosis is around 30-60 years. On



gross examination, it is seen as a sessile, firm, yellowish-white mass and is located mainly in submucosa. Granulations and positivity for S-100 and diastase resistant PAS are documented in immunohistochemistry and histology. In this paper, we present a case of granular cell tumor of the esophagus with typical characteristics diagnosed in Escalante Pradilla Hospital. To our knowledge, it is the first Abrikossoff esophageal tumor reported in Costa Rica.

KEY WORDS

Granular cell tumor, esophagus, gastrointestinal tract; immunohistochemistry. Source DeCS.

Introducción

El tumor de células granulares o de Abrikossoff es un tumor poco común, y la mayoría de literatura se basa en reportes de casos o series de casos. Se puede localizar en cualquier parte del cuerpo, incluido el esófago, que corresponde al sitio más común de aparición en el tracto gastrointestinal (1). Desde 1931, cuando se describió por primera vez un tumor de células granulares en esófago, por el mismo Abrikossoff, hasta el año 2014, se han descrito tan solo 350 reportes de caso a nivel mundial (2,3). Es un tumor que presenta un origen neural, tal como lo comprueba la inmunohistoquímica y en la mayoría de casos, presenta un comportamiento benigno (4,5).



Figura 1. Visión Endoscópica. Se observa un pólipo sésil, firme, blanco-amarillento en la pared del esófago

En este trabajo, se reporta un caso de tumor de células granulares en esófago, diagnosticado en el Hospital Escalante Pradilla en Costa Rica y se realiza una revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 21 años, vecina de San Vito de Puntarenas, se presenta a la consulta del Hospital de Ciudad Neilly por estudio de gastritis crónica, asintomática. Se realiza una gastroscopía que evidencia en tercio medio de esófago una lesión polipoide, sésil, de color amarillo, la cual se biopsea (Figura 1) y además se realiza mucosectomía endoscópica. La biopsia se envía al Hospital Escalante Pradilla para su análisis. Al examen histológico se observa proliferación de células poligonales, dispuestas en nidos de citoplasma amplio, acidófilo, granular, de núcleos pequeños y redondos. Con tinción de PAS diastasa resistente, muestran positividad para las granulaciones y positividad para S-100. No se evidencia atipia, necrosis, ni figuras de mitosis (Figura 2).

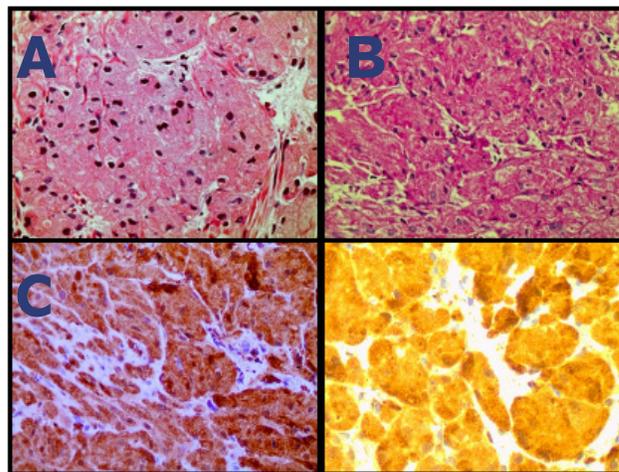


Figura 2. Imágenes microscópicas del tumor de células granulares. A. Tinción de Hematoxilina eosina, muestra células de citoplasma amplio, granular con núcleo pequeño, uniforme, hiper cromático. B. PAS diastasa resistente. C. Positividad para S-100. D. Positividad para enolasa neuroespecífica.



Un año después, se repite gastroscopía sin evidencia macroscópica de recidiva y a nivel microscópico con toma de biopsias no se evidencia la presencia de células neoplásicas pero sí la presencia de gastritis crónica sin atrofia, sin actividad aguda y con helicobacter pylori. La paciente continúa libre de recidiva y asintomática.

DISCUSIÓN

El tumor de células granulares fue descrito por primera vez en 1926 por Abrikossoff, un médico patólogo ruso, quien reportó una serie de 5 casos de pacientes que presentaban tumores en la lengua (2). Al inicio lo describió como un mioblastoma, porque presentaba una morfología similar al músculo estriado (6). Con el paso del tiempo, las pruebas realizadas a los tumores permitieron observar un patrón de derivación neural (4).

El tumor de células granulares se puede encontrar en cualquier localización, principalmente en piel, tejidos blandos y cavidad oral y, es menos común en mama, tiroides, tracto respiratorio y tracto gastrointestinal (1). Un 4-6% de los tumores se encuentran en este último sitio anatómico y un tercio de ellos se localizan en esófago y, es el sitio más frecuente en el tracto gastrointestinal, seguido por el colon (6,8).

A nivel de esófago, su ubicación más frecuente es en el tercio medio y distal (1). Además, la lesión suele posicionarse en la capa submucosa, la cual a su vez posee el plexo neuronal submucoso, reafirmando su derivación neural (9).

Puede presentarse solo, o de manera simultánea o asincrónica en varios órganos a la vez (10). Se han reportado alrededor de 5-30% de casos de tumores de células granulares múltiples (3,10).

La edad de diagnóstico oscila entre los 30 y 60 años con una media de 50 años \pm 11(6,10,11). Y es más frecuente en mujeres que en hombres (10). La paciente tiene 21 años, por lo que escapa un poco al rango establecido, sin embargo, se ha reportado que el diagnóstico no es tan frecuente porque la mayoría de tumores de células granulares son asintomáticos y son descubiertos a la hora de realizar una endoscopia por otra razón, por lo que el diagnóstico ha ido en alza (1). Son las principales indicaciones para endoscopia: malestar o dolor epigástrico, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico y disfagia, en ese orden (10). Cuando los tumores miden más de 1cm, los pacientes pueden presentar disfagia (9). Y una minoría presenta reflujo gastroesofágico, dispepsia, dolor torácico, tos, náusea y ronquera (8).

A la endoscopia suelen verse, característicamente, como una masa sésil, firme, de color gris-blancuzco, o amarillo (1,2,9). La paciente presenta una lesión con dichas características. A simple vista, el diagnóstico diferencial incluye leiomioma, tumor gastrointestinal de células estromales (GIST) y menos frecuentes, lesiones quísticas, otras neoplasias primarias y metástasis. Por esta razón, es necesaria la toma de biopsias, para valorar la histología de la lesión y establecer un diagnóstico certero (1,3). Cuando la histología no es de ayuda para diferenciarlos, la inmunohistoquímica puede ser útil, ya que el tumor de células granulares es negativo para CD117, CD34, descartando con estas tinciones un GIST y es negativo también para desmina y actina de músculo liso (SMA) descartando un leiomioma (1,12).

La inmunohistoquímica permite dilucidar un poco el origen real de esta clase de tumores.



Se ha señalado como primera teoría que los tumores provienen de las células de Schwann, porque se ha observado la presencia de gránulos y filamentos verticilados similares estructuralmente a los axones en los tumores granulares. Se ha descrito que, los gránulos citoplasmáticos de los tumores de células granulares pueden representar mielina alterada, o productos metabólicos de esta y además presentan resistencia a PAS diastasa (4).

Otra teoría más reciente, indica que pueden provenir de células neuroendocrinas. La literatura demuestra que la mayoría de pacientes tienen inmunohistoquímica positiva para S-100 y vimentina, correlacionando con un origen en las células de Schwann. Sin embargo, se ha observado también que algunas de las células pintan débil para PGP9.5 y ENE indicando un origen neurocrino (13).

La paciente presentaba positividad para S-100 y PAS diastasa resistente, al igual que lo reportado en la literatura.

Usualmente presenta un comportamiento benigno, pero un 0.5-2% de los tumores se consideran malignos, teniendo una mortalidad de 40%, con una alta tasa de recurrencia y metástasis (5). Las metástasis más frecuentes son a nódulos linfáticos y pulmón, pero también se han descrito metástasis hepáticas (7,16). *Fanburg-Smith et al.* describieron en 1988, seis criterios histológicos que sugieren malignidad en tumores de células granulares. Los criterios eran necrosis, “spindling”, núcleo vesicular con nucléolo grande, alta proporción núcleo-citoplasma, actividad mitótica aumentada (más de 2 mitosis por 10 campos a un aumento de 200x) y pleomorfismo. Si cumple con tres criterios se clasifica como maligno. Si cumple dos se considera atípico. Si solo tiene pleomorfismo y

ninguno de los otros criterios se clasifica como benigno (5,7). En el 2001, utilizaron esos criterios para correlacionar los hallazgos histológicos con la clínica y encontraron que los pacientes que según *Fanburg-Smith et al.* se clasificaban como malignos si tenían un comportamiento maligno, mientras que los demás tumores que no calzaban en los criterios presentaban un comportamiento benigno (5,17). teniendo así una buena correlación hoy día para diferenciar posibles tumores malignos.

El marcador de proliferación, Ki67, no logra indicar de manera confiable si un tumor tiene potencial de recurrencia(14).

El ultrasonido endoscópico, por otra parte, también juega un papel muy importante en la valoración de estos tumores puesto que, permite definir el tamaño del tumor y la profundidad (si alcanza submucosa o la capa muscular) para así poder guiar la terapia adecuada (8,12). Se ha utilizado la resección endoscópica para los tumores submucosos y la resección quirúrgica para los que penetran hasta la capa muscular (8,9). Se ha reportado el sangrado durante el procedimiento, pero no representa una complicación mayor(1,8).

CONCLUSIÓN

El tumor de células granulares usualmente es benigno y puede presentarse en cualquier localización, incluyendo el esófago. El caso presentado constituye un caso típico de tumor de células granulares esofágico de carácter benigno, tanto a nivel macroscópico como histológico e inmunohistoquímico. A pesar de ser infrecuente, constituye un diagnóstico diferencial a tomar en cuenta, al observar lesiones esofágicas.



CONFLICTOS DE INTERÉS

No existe ningún conflicto de interés.

AGRADECIMIENTO

Al servicio de Patología del Hospital Escalante Pradilla por el aporte de las imágenes histológicas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ling N Guifang X Hongyan W Qin H Qi S Xiangshan F. Granular cell tumor of the esophagus: a clinicopathological study of 31 cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(7):4000-4007.
2. Galanopoulos M Liatsos C Nakos G Kalafatis E. Abrikossoff Cell Tumor of the Esophagus: Case Presentation of a Rare Endoscopic Entity and Review of Literature. *J Gastrointest Canc.* 2015; 46:87–89.
3. Zhong N Katzka D Smyrk T Wang K Topazian M. Endoscopic diagnosis and resection of esophageal granular cell tumors. *Diseases of the Esophagus.* 2011; 24:538–543.
4. Fisher E Wechsler H. Granular Cell Myoblastoma-A Misnomer Electron Microscopic and Histochemical Evidence Concerning Its Schwann Cell Derivation and Nature (Granular Cell Schwannoma). *Cancer.* 1962; 15:936–943.
5. Singh V Gunasagaran J Pailoor J. Granular cell tumour: malignant or benign? *Singapore Med J.* 2015;56(9):513-517.
6. Soyeon A Jaejung J Kwangseon M et al. Granular cell tumor of the gastrointestinal tract: histologic and immunohistochemical analysis of 98 cases. *Human Pathology Elsevier.* 2015; 46:813–819.
7. Prarthana C Kingsley P Singh H Kanwardeep K Rathore S Charan K. Large mid-esophageal granular cell tumor: benign versus malignant. *Rare Tumors.* 2015; 7:5772.
8. Wen shu C Xiao ling Z Long J Xiao jie P Ming fan Y. Novel Diagnosis and Treatment of Esophageal Granular Cell Tumor: Report of 14 Cases and Review of the Literature. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97:296–302.
9. Nakajima M Kato H Muroi H Sugawara A et al. Esophageal granular cell tumor successfully resected by endoscopic submucosal dissection. *Esophagus.* 2011; 8:203–207.



10. Zhang M Sun Z Zou X. Esophageal granular cell tumor: Clinical, endoscopic and histological features of 19 cases. *Oncology letters*. 2014; 8: 551-555.
11. Singhi A Montgomery E. Colorectal Granular Cell Tumor: A Clinicopathologic Study of 26 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34:1186–1192.
12. Wang H Liu A. Esophageal granular cell tumors: Case report and literature review. *World J Gastrointest Oncol*. 2015; 7(8): 123-127.
13. Haikal F Maceira J Dias E Ramos e Silva M. Histogenesis of Abrikossoff tumour of the oral cavity. *Int J Dent Hygiene* 2010; 8:53–62.
14. Le B Boyer P Lewis J Kapadia S. Granular Cell Tumor Immunohistochemical Assessment of Inhibin-a, Protein Gene Product 9.5, S100 Protein, CD68, and Ki-67 Proliferative Index With Clinical Correlation. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128:771–775.
15. Fontes A Blohem I Jipso de Souza J Santana L Guimaraes R Boente P. Granular cell tumor of anal border. *J Coloproctol*. 2016; 36(2):115–118.
16. Wierczorek T Krane J Domanski H et al. Cytologic Findings in Granular Cell Tumors, with Emphasis on the Diagnosis of Malignant Granular Cell Tumor by Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Cancer Cytopathol*. 2001; 93:398–408.
17. Hwahn Kahng D Ha Kim G Youn Park D et al. Endoscopic resection of granular cell tumors in the gastrointestinal tract: a single center experience. *Surg Endosc*. 2013; 27:3228–3236.



Apraxia de la deglución y lenguaje asociado con encefalitis autoinmune por anticuerpos

Case report: Apraxia of swallowing and language associated with autoimmune encephalitis due to

Pág. 24,30

Recibido: 11-05-2020

Aceptado: 11-06-2020

Dr. Ioav Chinchilla Tarnopolsky¹

Dr. Sixto Bogantes Ledezma²

1. Médico General, Trabajador independiente, Costa Rica.

2. Médico especialista del servicio de Neurología del Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica.

RESUMEN

Se presenta el caso de un niño de 5 años, conocido sano, que inicia con convulsiones focales motoras izquierdas que desarrolla alteraciones del ciclo de vigilia, trastornos de la personalidad, salivación, incapacidad para alimentarse, mutismo con comprensión verbal, un mes posterior a una infección de vías respiratorias. Ante la sospecha de una encefalitis autoinmune se corrobora la presencia de anticuerpos anti NMDA en LCR (líquido cefalorraquídeo). Se inicia terapia con inmunoglobulinas y esteroides. Evoluciona con una respuesta positiva pero fluctuante, persistiendo 12 meses posterior al egreso con

severa disfunción deglutoria, expresión verbal limitada a 3 palabras y trastorno conductual con agresividad.

ABSTRACT

We present the case of a 5-year-old child, known healthy, who started with left focal motor seizures, sleep cycle and disorders, salivation and incapability to swallow, associated

with mutism but verbal understanding, a month after a respiratory tract infection. Autoimmune encephalitis diagnosis is confirmed with the presence of anti-NMDA antibodies in cerebrospinal fluid (CSF), and immunoglobulins



and steroids therapy were initiated. He showed a positive but fluctuating response, the child begins his recovery and leaves the hospital with improvement in his symptoms and general condition, although 12 months after discharge he remains with swallowing dysfunction, verbal production limited to 3 word but keeping good understanding and behavioral disorder with aggressiveness.

PALABRAS CLAVE

Encefalitis autoinmune, anti-MNDA, convulsión, trastorno neuropsiquiátrico, apraxia de deglución.

INTRODUCCIÓN

Las encefalitis autoinmunes son un conjunto de trastornos causados por anticuerpos contra receptores proteínicos de la membrana neuronal o sináptica, causando un amplio rango manifestaciones neurológicas y psiquiátricas complejas, incluyendo entre otros, déficit de memoria o cognitivos, psicosis, convulsiones, discinesias o estado de coma.

Aunque el grado de disfunción suele ser severo, los pacientes tienen una alta tasa de respuesta a la terapia inmunomoduladora o bien resección tumoral cuando éste se encuentra presente. Un inicio precoz de la terapia ha demostrado mejoras en la recuperación y sobrevida del paciente y una disminución en el riesgo de recaídas, por lo que es de suma importancia su sospecha y pronto diagnóstico.

REPORTE DEL CASO

Se presenta el caso de un masculino de 5 años, sin antecedentes perinatales o postnatales patológicos conocidos, con un desarrollo

psicomotor dentro de límites normales, es referido al servicio de emergencias del Hospital Nacional de Niños de la Caja Costarricense del Seguro Social en enero del 2019, con historia de 3 semanas de evolución de convulsiones focales motoras izquierdas, con pérdida de conciencia, de duración variable, no relacionados a un cuadro febril o infeccioso actual.

A su ingreso se logran observar los episodios: convulsiones tónicas sostenidas del hemicuerpo izquierdo involucrando miembro superior, desviación de la comisura labial y parpadeo del ojo izquierdo, además de habla balbuceante, lesiones eritematosas orales con costra y sangrado al tacto, sin vesículas.

Al ingreso se tomaron hemograma, bioquímica, pruebas de función hepática y renal fueron normales, y se obtuvo una muestra de líquido cefalorraquídeo que presentó 0 leucocitos y el resto de los parámetros bioquímicos normales, así como la reacción de cadena de polimerasa (PCR) viral y bacteriano para herpes virus simple 1 y 2, *enterovirus*, *citomegalovirus*, varicela zoster, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes* negativos. Se reserva una muestra del LCR para posibles estudios posteriores.

Durante su internamiento, el paciente desarrolla discinesias en miembro superior izquierdo y episodios de irritabilidad e ira junto a una pérdida de la capacidad motora verbal y de comprensión. Por esta razón se inició terapia esteroidal, gammaglobulina endovenosa (6 gr al día durante 5 días) y clobazam 10 mg cada 12 horas oral.

Se complementan estudios con un electroencefalograma que demostró una actividad basal desestructurada con períodos



de actividad lenta difusa, de predominio derecho y en cuadrantes posteriores. (imagen 1); imágenes por resonancia magnética (RMN) en la que no se observa ninguna anormalidad significativa (imagen 2).

Se realizó análisis inmunohistoquímico de LCR el cual evidenció la presencia de anticuerpos contra el receptor NMDA.

En los meses posteriores al egreso hospitalario, persistió con episodios de agresividad, alteraciones del patrón de sueño y poca producción verbal con adecuada comprensión. Además, incapacidad para deglutir alimentos, caracterizada por dificultad de masticar los alimentos y propulsarlos hacia la orofaringe y el esófago, sin episodios de broncoaspiración asociados. Se le realizaron múltiples estudios de imagen y neurofisiológicos, donde se descartó patología orgánica o disfunción muscular. En un esofagograma realizado, se observa el paso del medio de contraste a través del esófago de manera adecuada, sin desviación de su curso hacia la vía respiratoria o regurgitación de este (imagen 3).

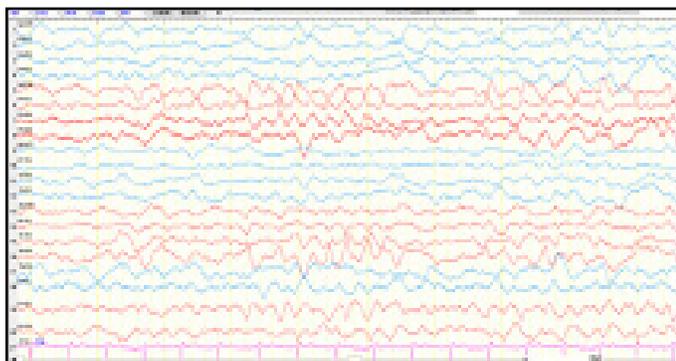


Imagen 1. EEG del 29/1/19 con espigas semi rítmicas frontocentrales derechas máximas F4.

DISCUSIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia general de encefalitis se describe en 5-8 casos por cada 100 000 personas; sin documentarse una causa hasta en la mitad de los casos(6). En Costa Rica para el año 2017 la incidencia de encefalitis autoinmune se estima en 0,9 por 100 000 niños menores de 13 años (10).

Dentro del espectro de la encefalitis autoinmune, la causa más común es por la presencia de anticuerpos anti-NMDAR(4,7). Afecta predominantemente infantes y adultos jóvenes (media 21 años), y principalmente mujeres en una proporción 4:1.

El 58% de las mujeres presentan un teratoma ovárico; en hombres y niños raramente se asocia con neoplasias(6). En este no se encontró neoplasia en los estudios iniciales ni luego de un año de seguimiento.

MECANISMOS PATOGENÉTICOS Y AUTOINMUNIDAD

El mecanismo por el cual los anticuerpos específicos se producen o llegan al cerebro no es conocido. Se ha postulado que la respuesta es iniciada por antígenos liberados durante la destrucción neuronal por un virus o por neoplasias.

Entre las principales causas infecciosas identificadas en paciente con encefalitis autoinmune son el *Herpes simplex virus* y *Mycoplasma pneumoniae*. El tumor más frecuentemente asociado en mujeres es el teratoma ovárico (1).



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las encefalitis autoinmunes se caracterizan por un cuadro encefalopático asociado a trastornos neuropsiquiátricos. Generalmente tienen un inicio veloz, con un progreso de pocos días a semanas.

En niños y adolescentes, es más frecuente que se presenten con convulsiones y discinesias(9). En concordancia con lo descrito para la presentación pediátrica, el paciente aquí descrito, presentó un pródromo de malestar general, febrícula, que progresaron a crisis convulsivas y tal como ha descrito Álvarez y colaboradores, la pérdida de lenguaje en 12 de los 13 pacientes estudiados, “La disminución franca o pérdida de lenguaje observada en esta serie parece ser una característica propia de la forma infantil, pues se ve muy rara vez en pacientes adultos”(2). De manera sincrónica con la pérdida del lenguaje, el paciente presentó síntomas de disfunción extrapiramidal, entre ellos disquinesia y sialorrea, que evoluciona a una completa incapacidad de trasladar el bolo alimenticio hasta la orofaringe.

Esta disfunción deglutoria persiste un año después del inicio de los síntomas. La evolución de las convulsiones inicialmente se presentó como crisis focales motoras izquierdas, con un foco electroencefalógrafo en C4, sin embargo, en la evolución, las crisis pasaron a ser de sensación de disconfort torácico y activación autonómica.

EXÁMENES DE LABORATORIO E IMÁGENES

En los exámenes de laboratorios es posible encontrar leucocitosis. El LCR es usualmente normal, aunque puede hallarse pleocitosis (<100 linfocitos/mm³) y anticuerpos específicos(4).

El estudio de imagen de elección es la RMN, que muestra alteraciones hasta en un 30% de los casos(4), con hiperintensidad cortical, subcortical y cerebelosa en T2/FLAIR.

En el electroencefalograma suele presentarse un enlentecimiento difuso, actividad desorganizada y actividad epileptógena.

TRATAMIENTO

Dada la poca experiencia mundial que existe en el manejo de la encefalitis autoinmune y la falta de estudios para validar su manejo, las recomendaciones actuales consisten en la resección tumoral cuando existe, y la inmunomodulación(4).

Los medicamentos usados son esteroides, la inmunoglobulina endovenosa y la plasmaféresis, de forma indistinta, aunque la producción de anticuerpos más allá de la barrera hematoencefálica podría explicar la poca respuesta en algunos casos a la plasmaféresis y la inmunoglobulina. En caso de mala respuesta, se recomienda el uso de rituximab, ciclofosfamida o ambos.

El rápido inicio de la terapia inmunomoduladora o la resección tumoral, permiten una recuperación más satisfactoria y menor riesgo de recurrencia (4).

En un estudio en el 2009, se documentó una recuperación de los síntomas más frecuente en pacientes que se les realizó resección de un tumor en comparación a los que no presentaron neoplasia (1).



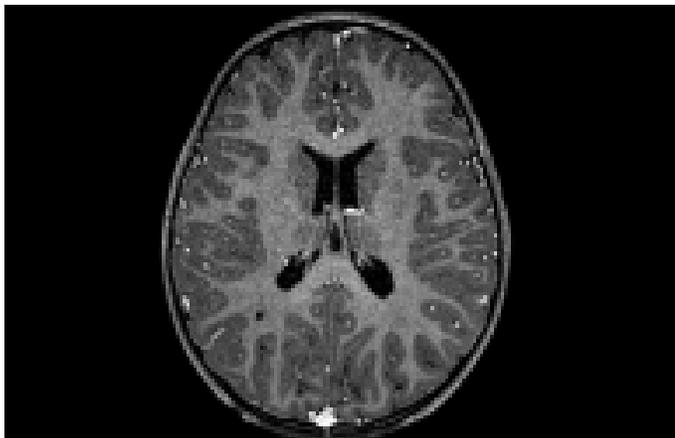


Imagen 2. Corte de la Resonancia Magnética del paciente. No se observa ninguna alteración significativa.

APRAXIA DE LA DEGLUCIÓN

La deglución es un complejo proceso en el cual el alimento es transportado de la cavidad oral hacia el estómago; involucra un componente voluntario y uno reflejo involuntario.

Todo el proceso deglutorio puede dividirse en una fase oral preparatoria, otra de transporte, una fase faríngea y finalmente la fase esofágica. La fase oral es esencialmente voluntaria, mientras que la faríngea y esofágica son involuntarias.

La disfagia orofaríngea, se define como la sensación subjetiva de dificultad para que el alimento pase desde la boca al estómago ocasionada por un trastorno de la motilidad orofaríngea (9). Trupe y colaboradores, estudió la apraxia del lenguaje y la deglución en adultos con eventos cerebrovasculares; identifican que los mecanismos de la deglución pueden verse afectados con lesiones hemisféricas uni o bilaterales (8), lo que evidencia la complejidad de este proceso. Además, indican que estos pacientes se encuentran en un riesgo aumentado de broncoaspiración.

Pérez-Aisa define la apraxia de la deglución como dificultad, retardo o imposibilidad de iniciar la fase oral. Por tratarse de una apraxia, se comprende que este trastorno se da durante la fase voluntaria de la deglución, excluyendo de esta manera, la fase faríngea, la cual se cree está controlada por un centro sensorial medular y se activa cuando el bolo pasa por cualquier punto entre los arcos anteriores palatinos y el borde inferior de la rama mandibular (9).

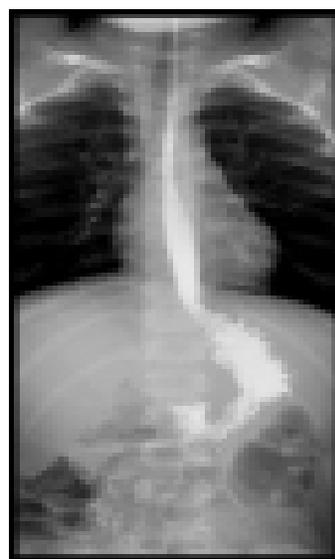


Imagen 3. Extracto del esofagograma realizado al paciente.

Se logró determinar integridad de la fase faríngea de la deglución.

En el caso de este paciente, la presencia de crisis convulsivas con síntomas autonómicos, el foco epileptógeno frontocentral y la presencia de síntomas extrapiramidales sugieren un compromiso de varias redes neuronales, afectando la deglución voluntaria.

CONCLUSIONES

La encefalitis autoinmune, es una patología poco frecuente, cuyo diagnóstico va en aumento, gracias a los avances tecnológicos que permiten su diagnóstico precoz y preciso. El análisis diferencial para lograr identificar esta patología incluye una gran variedad de trastornos lo que



retrasa el inicio de la terapia.

Dentro de la encefalitis autoinmune, la mediada por anti-NMDAR, es la más frecuente; y dado que posee una causa reversible, un pronto inicio de la terapia inmunomoduladora o resección tumoral cuando lo amerite, ha demostrado tener mejor pronóstico a largo plazo con menor riesgo de déficit o secuelas neurológicas.

Dentro de la literatura revisada se logró constatar que la pérdida de lenguaje es un síntoma

característico en la población pediátrica, no así la apraxia de la deglución, de la cual no se encontró ninguna referencia bibliográfica, por lo que deberá ser analizado en el futuro con más casos para demostrar su posible asociación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionados al caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahmad, S., Campen, C. J., Dalmau, J., Davis, R. L., Florance, N. R., Glaser, C. A., . . . Zhou, L. (Julio de 2009). Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Annals Neurology*, 1-15.
2. Álvarez, C., Carmona, O., Dalmau, J., Devaud, C., Erazo, R., Gayoso, C., . . . Toledo, X. (29 de Julio de 2016). Encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato. Serie de 13 casos pediátricos. *Revista Chilena de Pediatría*, 87(6), 487-493.
3. Armangue, T., Bataller, L., Dalmau, J., Gabilondo, I., Graus, F., Málaga, I., & Titulaer, M. J. (Abril de 2013). Pediatric Anti-NMDAR encephalitis-Clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *The Journal of Pediatrics*, 162(4), 850-856.
4. Caparó Oblitas, R. L. (Marzo-Abril de 2018). Encefalitis autoinmunes. Un nuevo diagnóstico para una antigua enfermedad. *Medicina Buenos Aires*, 78, 88-93.
5. Collao Parra, J. P., Delgado Derio, C., & Romero Urrea, C. (Marzo de 2018). Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Revista Médica de Chile*, 146(3), 351-361.
6. Dalmau, J., & Graus, F. (1 de Marzo de 2018). Antibody-Mediated Encephalitis. (A. H. Ropper, Ed.) *The New England Journal of Medicine*, fh840-851.
7. Duffy, J. R., Graff-Radford, J., Jones, D. T., Josephs, K. A., Rabinstein, A. A., & Strand, E. A. (18 de Febrero de 2014). The neuroanatomy of pure apraxia of speech in stroke. *brain and Language*, 129, 43-46. Recuperado el 27 de Setiembre de 2019.



8. González-Fernández, M., Hillis, A. E., Mulheren, R. W., Tippett, D., & Trupe, L. A. (Octubre de 2018). Neural Mechanisms of Swallowing Dysfunction and Apraxia of Speech in Acute Stroke. *Dysphagia*, 33(5), 610-615. Recuperado el 27 de Setiembre de 2019.
9. Pérez-Aisa, Á., & Rosales-Zábal, J. M. (21 de Febrero de 2012). Disfagia orofaríngea. *RAPD Online*, 35(1), 29-35. Recuperado el 5 de Octubre de 2019.
10. Villegas Reyes, José David. (2020). Análisis de la epidemiología, respuesta terapéutica, y pronóstico de los pacientes con Encefalitis Autoinmune en los Hospitales México, San Juan de Dios, Rafael Ángel Calderón Guardia, Maximiliano Peralta Jiménez, Nacional de Niños, en el periodo de febrero 2013 a noviembre 2018 (Tesis de postgrado). Universidad de Costa Rica, Costa Rica.



Índice de choque.

Shock index.

Pág. 31,38

Recibido: 26-03-2020

Aceptado: 12-06-2020

Dr. Lorenzo Marín Barboza¹

Dr. Ricardo Muñoz²

1. Médico General, Trabajador independiente, Costa Rica.

2. Médico General, Caja Costarricense del Seguro Social, Trabajador independiente, Costa Rica.

RESUMEN

El choque, o colapso vascular, es una muy frecuente situación clínica de consecuencias muy significativas para el paciente, puede ser la antepuerta a la muerte o secuelas incapacitantes en la calidad de vida, si no se corrige por el personal de salud de manera urgente. Esto significa una activación urgente de sistemas de atención diagnósticos y terapéuticos. Dentro del arsenal diagnóstico médico, tenemos herramientas de tipo predictivo, es decir, aquellas que ayudan saber el desenlace probable antes de que suceda; estas permiten tomar las medidas necesarias antes de que la situación del paciente sea aún más complicada y de más riesgo.

Con estas ideas en mente, es que se gesta el índice de choque, una herramienta que permita identificarlo en las etapas más tempranas para lograr intervenciones oportunas que no permitan la evolución natural del choque. En esta revisión se presenta alguna de la prometedora evidencia

que documenta la utilidad del índice de choque, sin ignorar las limitaciones que tiene.

ABSTRACT

Shock, or vascular collapse, is a very frequent clinical situation with very significant consequences for the patient, it can be the gateway to death or incapacitating consequences on quality of life if it is not corrected by the health personnel urgently. This means an urgent activation of diagnostic and therapeutic care systems. Within the medical diagnostic arsenal, we have predictive tools, that is, those that help us

know the probable outcome before it happens; These allow the necessary measures to be taken before the patient's situation is even more complicated and more risky. With these ideas in mind, the shock index is devised, a tool that allows for it to be identified in the earliest stages to achieve timely interventions that do not allow the natural evolution of shock. This



review presents some of the promising evidence documenting the usefulness of the shock index, without ignoring its limitations.

PALABRAS CLAVE

Índice; choque; emergencia; hemorragia; herramienta.

KEY WORDS

Index; shock; emergency; hemorrhage; tool.

INTRODUCCIÓN

El índice de choque (IC) definido como la razón de la frecuencia cardíaca (FC) dividida entre la presión arterial sistólica (PAS), es un parámetro clínico fácilmente calculable que se presentó por primera vez en un estudio por Allgöwer y Burri en 1967 en pacientes de trauma y hemorragia, el rango de normalidad que definieron fue de 0.5 a 0.7; la hipótesis era que este índice refleja mejor y de forma más temprana estados hemodinámicos progresivamente desfavorables en pacientes con trauma o sangrado, en comparación con la FC o la presión arterial solas, dado a que la hipotensión y taquicardia no se presentan en etapas tempranas del choque; esto bajo el razonamiento de que, utilizando el principio fisiológico de gasto cardíaco de que para mantener una presión sanguínea específica, el corazón debe aumentar la FC de forma compensatoria en caso de que exista una condición de deterioro hemodinámico, por lo tanto este índice refleja dicha relación inversa entre la FC y la PAS. Diagnóstico temprano de hemorragia se ha descrito como un sine qua non para mejores resultados. Además, la mayoría de pacientes pasan la “hora de oro” en el ambiente prehospitalario y detección y manejo temprano de un sangrado es crucial.

Condiciones que pueden alterar y disminuir el valor clínico del IC, ya que influyen en los mecanismos de compensación, son pacientes adultos mayores, atletas, embarazo, uso de medicamentos, hipertensión arterial crónica, hipotermia, trasplantes cardíacos y marcapasos (1).

PREHOSPITALARIO

En el 2014 se valoró la utilidad del índice de shock en el contexto prehospitalario para la utilización como indicador para el administrador de transportadores de oxígeno (glóbulos rojos empacados, sangre completa y hemoglobina sintética) en pacientes con trauma mayor; se documentó que un IC igual o mayor que uno se puede utilizar en la identificación de pacientes para inclusión a ensayos clínicos de transportadores de oxígeno (2).

POBLACIÓN GENERAL DE DEPARTAMENTO DE EMERGENCIAS

Al Jalbout et al, con un estudio retrospectivo utilizando la más grande base de datos estadounidense de consultas a departamentos de emergencias (población general), la “National Hospital Ambulatory Medical Care Survey” (NHAMCS), para estudiar en el periodo 2005 a 2010 (526455251 pacientes), la asociación entre el IC de ingreso y el cociente de probabilidad positivo (CP+) de internamiento y mortalidad hospitalaria.

Los resultados arrojaron que un IC >1.3 se asociaba con un incremento significativo del cociente de probabilidad positivo para admisión hospitalaria (CP+=6.64) y de mortalidad hospitalaria (CP+=5.67); los valores umbrales tradicionales (IC >0.7 y >0.9) se vieron asociados con incrementos marginales. Por



lo tanto, concluyen que un IC >1.3 al ingreso ayuda como herramienta predictiva de ingreso y mortalidad hospitalaria para población general (3).

TRAUMA Y EMERGENCIAS QUIRÚRGICAS

Una revisión sistemática del 2014 valoró el IC para predecir sangrado crítico en pacientes >16 años traumatizados (se excluye trauma penetrante), solo 5 artículos cumplían con los criterios de inclusión; ellos definen sangrado crítico como 4 unidades de glóbulos empacados o sangre completa en menos de 24 horas, la mayoría de artículos evaluaron las propiedades predictivas del IC en ≥ 10 unidades de glóbulos rojos empacados en menos de 24 horas, y en la mayoría el umbral para el IC fue ≥ 0.9 . A pesar de las variaciones del umbral recomendado, concluyen que uno de ≥ 0.9 es el ideal, pero que aumentarlo a >1 aumenta la especificidad. Mencionan que mediciones secuenciales podrían agregar mayor valor. Otra medida como la edad multiplicado por el IC (edad x IC) mejora la sensibilidad, pero solo en pacientes mayores de 55 (1).

En el 2015 *Edla et al*, analizan retrospectivamente un grupo de 402 pacientes, concluyen que la sensibilidad y especificidad de SI mayor que 0.9 como predictor de transfusión masiva (definido como 24 horas de transfusión de glóbulos rojos ≥ 9 unidades) fueron 63% y 83%, respectivamente, usando el promedio de 15 minutos de la PAS y FC. Un corte de 1.4 fue un corte más práctico, con una tasa de falsos positivos de solo 12% en pacientes sin sangrado; y era sensible al 59% de masivas pacientes transfusionales. Cabe resaltar que una PAS de 90 mmHg tenía una tasa de falsos positivos del 10% en pacientes sin sangrado; y fue sensible

al 50% de los pacientes de transfusión masiva).

Al lado de la cama, recomiendan que los médicos deben considerar calcular el SI utilizando un valor promedio de tiempo de FC y PAS a partir de un intervalo de observación multi minuto para reducir las falsas alarmas (4).

Saffouri et al. comparan el IC contra puntajes de riesgo pre-endoscopia de sangrado digestivo alto (Glasgow Blatchford score (GBS), puntaje de admisión Rockall, AIMS65, y el recientemente descrito puntaje "ABC"), en un estudio prospectivo internacional publicado en 2019 que incluye a 3012 pacientes consecutivos. El IC fue inferior en todas las comparaciones, por ejemplo: para predecir necesidad de transfusión masiva el IC vs el GBS tuvo un área debajo de ROC de 0.655 vs 0.836, ($P < 0.001$), y para necesidad de endoterapia tuvo un área debajo de ROC 0.606 vs 0.747 ($P < 0.001$); para mortalidad a 30 días el IC vs el ABC tuvo un de 0.611 vs 0.863 ($P < 0.001$). Con lo que se concluye que el contexto de sangrado digestivo alto, el IC no resulta una herramienta tan valiosa (5).

En 2019 *Campos-Serra et al*, reporta en su estudio prospectivo donde incluyó 1402 pacientes mayores de 16 años con trauma severo, la relación entre el IC y "sangrado activo", definido como al menos una de las siguientes condiciones: necesidad de transfusión masiva, embolización angiográfica, control quirúrgico de sangrado, muerte por shock hipovolémico. Según el área debajo de ROC, el mejor umbral es $IC > 0.749$. Los pacientes con "sangrado activo" con $IC > 0.8$ y < 0.8 fue de 11% vs 7.6% respectivamente. Concluyen que un $IC > 0.8$ es más sensible que > 0.9 y permite de forma más temprana iniciar maniobras de resucitación en pacientes con sangrado oculto (6).



EMERGENCIAS MÉDICAS

En el 2016 *Kristensen et al*, reportan respecto las razones de probabilidad positiva más altas en pacientes menores de 65 años, sin hipertensión o diabetes, y que no recibieron bloqueadores de los canales de calcio o beta bloqueadores en comparación con los mayores de 65 años, con hipertensión o diabetes, y que recibieron bloqueadores de los canales de calcio o betabloqueadores. Los datos muestran disminución de la relación entre el IC y la mortalidad en estos últimos pacientes, pese a ello, un $IC > 1$ fue un factor independiente a mortalidad en los siguientes 30 días para la población en general (7).

En el 2016 *Abe et al*, estudiaron las implicaciones pronósticas a largo plazo del IC en pacientes con IAM, quienes recibieron intervención coronaria percutánea (ICP). Fue un análisis retrospectivo de pacientes consecutivo en tres institutos japoneses. Incluye 680 adultos, definiendo un resultado primario a largo plazo como eventos cardiacos adversos mayores a 5 años. El IC elevado se definió como > 0.614 (95% intervalo de confianza: 0.521-0.706; $P=0.008$, según análisis del área ROC), el cual resultó ser el valor con mayor predictibilidad para el resultado primario. La incidencia acumulativa del resultado primario para los pacientes con IC elevado fue de 17% en comparación con el grupo de IC normal que fue de 6%. Además, los pacientes con IC elevado al ingreso presentaron significativamente menor hemoglobina y tasas de filtración glomerular, mayores niveles de BNP, y peor clasificación Killip. Con lo que concluyen que el IC elevado al ingreso se asocia con peores pronósticos a largo plazo (8).

Apoyando estos resultados, en el 2019 *Yu et al*, en un estudio con dos diferentes cohortes,

uno de derivación y otro de validación, también muestran la utilidad del IC en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) quienes recibieron ICP; el valor umbral de IC para moralidad por toda causa en la cohorte de validación fue de 0.6 con una sensibilidad de 0.5 y especificidad de 0.7, y con un área bajo la ROC de 0.6 vs 0.7 en comparación con el puntaje GRACE. Concluyen que el IC es un predictor independiente de resultados adversos en pacientes con SCA recibiendo ICP, y tuvo un desempeño similar al puntaje GRACE, con la ventaja agregada de ser de obtención más expedita (9).

También, en 2016, *Kobayashi et al*, valoraron el IC como predictor de mortalidad hospitalaria en un estudio retrospectivo de 481 pacientes consecutivos con IAM sin elevación del ST que recibieron angiografía coronaria. Definieron el IC elevado como > 0.7 según estudios previos. Los resultados fueron que IC elevado al ingreso, en comparación con un IC normal, se asociaba a mayor incidencia de choque cardiogénico (2.9% vs 0.3%, $P=0.32$), menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (56% vs 60%, $P=0.035$) y mayor mortalidad hospitalaria (4.9% vs 0.5%, $P=0.006$), (10).

En 4818 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA) *El-Menyar et al*, estudiaron en el 2019, los valores predictivos del IC para choque cardiogénico y mortalidad hospitalaria como resultados primarios. Según el estudio, un $IC > 0.9$ se asocia significativamente con mortalidad a 3 meses, y tiene un valor predictivo negativo de 96% con un riesgo relativo de mortalidad de 3.5 (11).

Una revisión sistemática por *Middleton et al*, del 2019, estudió la utilidad predictiva de resultados negativos del IC en pacientes con sospecha de



sepsis o neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Con 15 estudios (8687) de carácter heterogéneo concluyen que un IC>1 predice con moderada precisión la mortalidad por sepsis o NAC, además de que un IC elevado al ingreso predice con buena especificidad mortalidad por sepsis (12).

PEDIATRÍA

Un estudio del 2015 por *Acker et al*, describe que índice de choque es capaz de identificar con precisión a niños gravemente heridos. Sin embargo, agregando un ajuste para la edad del paciente, la capacidad discriminatoria de esta, la herramienta se incrementa sustancialmente. Un índice de shock > 0.9 se asoció con un ISS más alto, necesidad de transfusión de sangre en las primeras 24 horas, UCI más prolongada y hospital. La mayor necesidad de ventilación mecánica, lesiones graves (ISS N24), laceración de hígado o bazo de grado 3 o superior, que requiere sangre transfusión y mortalidad hospitalaria (13). *Nordin et al*, documentan en un estudio del 2019, la utilidad de un IC ajustado para edades pediátricas (ICAEP), en ambos contextos prehospitalario e ingreso hospitalario. Incluyeron 2917 pacientes del periodo del 2014 al 2016 de una base de datos de pacientes de trauma. Los valores umbrales de normalidad del ICAEP fueron 1.2 para pacientes de uno a seis años de edad, 1.0 para los de siete a 12 años y 0.9 para los >12 años. Un ICAEP elevado en el lugar del trauma fue asociado con mayor puntaje de severidad de injuria (ISS), días de estancia hospitalaria, ventilación mecánica y mortalidad. Además, si el ICAEP persistía elevado al ingreso, se asociaba con mayor ISS, estancia hospitalaria, admisión a unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y mortalidad (14). Estos hallazgos fueron ampliados por

Strutt et al, con un análisis del “National Trauma Data Bank” tomando 28741 pacientes de trauma menores de 15 años, valorando la predicción de mortalidad del ICAEP. Pacientes con ICAEP elevado tuvieron más probabilidades (P<0.001) de requerir transfusión sanguínea, ventilación mecánica, un procedimiento de sala de operaciones, radiología intervencionista o estancia en la unidad de cuidados intensivos; también fue el predictor más fuerte de mortalidad por trauma en comparación con hipotensión y taquicardia (razón de probabilidades: 22.0 vs 12.6 vs 2.6, respectivamente) (15).

POBLACIÓN GERIÁTRICA

Hashmi et al, analizan 217,190 pacientes de la Base Nacional de Trauma de EUA y encuentran que el SI es un predictor preciso y específico de morbilidad y mortalidad en pacientes con trauma geriátrico. SI es superior a la frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica para predecir la mortalidad en pacientes con trauma geriátrico. Pacientes con trauma geriátrico con SI mayor o igual a 1, deben ser transferidos a un centro de trauma de Nivel 1. Los pacientes con SI mayor o igual a 1 tenían probabilidad de ser hipotensos (p = 0.001) y taquicardia (p = 0.001) en la presentación, con lesión severa (p = 0.001), comparado con pacientes con SI menor que 1. Los pacientes con SI mayor o igual a 1 eran más propensos para recibir una transfusión de sangre (p = 0.001), en requerir una exploración por laparotomía (p = 0.01) y en desarrollar complicaciones en el hospital (p = 0,02). La tasa de mortalidad general fue del 4,1% (n = 8.905). Los pacientes con SI mayor o igual a 1 (p = 0.001) tuvieron una mayor tasa de mortalidad en comparación con pacientes con SI menor de 1(16).



En un estudio retrospectivo por *Spirydopoulos et al*, se siguieron 2908 pacientes durante una mediana de seguimiento de 454 días (IQR 103–797 días), la edad (OR 4.9, IC 95% 3.6–6.8) y un positivo índice de shock pre PCI mayor a 1 (OR 2.1, IC 95% 1.2-3.5) fueron los predictores más fuertes para la mortalidad a largo plazo, para paciente sometidos a reperfusión coronaria percutánea. Sorprendentemente, el índice de choque medido de forma invasiva surgió como el predictor independiente más fuerte del resultado en los pacientes de edad avanzada (HR de 2.3) (15).

En 2018, un estudio por *Chung et al*, incluyendo 409 pacientes geriátricos con influenza del departamento de emergencias. El autor reporta que para el resultado primario (mortalidad a 30 días), el IC >1 brinda sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 30.0%, 94.1%, 20.0%, y 96.4% respectivamente, con una razón de probabilidades de 6.80 (95% intervalo de confianza: 2.39–19.39).(17)

VARIANTES DEL ÍNDICE DE CHOQUE

IC reverso (ICR): En 2016 se publica un estudio retrospectivo por *Kuo et al*, que incluyó en el periodo de 2009 al 2014 a 20106 pacientes de trauma (los cuales no cumplían criterios para activar un equipo de trauma multidisciplinario), para indagar en la identificación de alto riesgo de choque hemodinámico y mortalidad hospitalaria, utilizando el ICR definido como la razón de la PAS dividida entre la FC (PAS/FC), presuponiendo que una PAS mayor que la FC (ICR <1) en pacientes con trauma, sugiere estado hemodinámico inestable y mal pronóstico. Los pacientes con ICR <1 cursaron con un puntaje más alto del Injury Severity Score (ISS) ≥ 25 (razón de probabilidades 2.4, 95% intervalo de confianza 1.58 a 3.62; $p < 0.001$) y la mortalidad

hospitalaria también fue más alta (2.1% vs 0.5%; razón de probabilidades 3.9, 95% intervalo de confianza 2.10 a 7.08; $p < 0.001$) en comparación con pacientes con $ICR \geq 1$ (18). Con el afán de continuar encontrando herramientas fáciles de utilizar para detección temprana de choque séptico, *Jiang et al*, estudiaron una variante del IC, el cual toma también en cuenta la frecuencia respiratoria (FR): índice de choque ajustado a respiración (ICAR) definido como $FC/PAS \times FR/10$. En un estudio prospectivo observacional que incluyó 360 pacientes en el análisis de la asociación entre el ICAR y el resultado primario, definido como ingreso a un nivel más avanzado de cuidados. El análisis de regresión reveló que lactato (razón de probabilidad 1.55, $z = 4.38$, $p < 0.0001$) y ICAR (razón de probabilidad 2.27, $z = 3.03$, $p < 0.002$) fueron predictivos para el resultado primario. Para detectar choque oculto, el ICAR fue superior al IC y el qSOFA (área bajo ROC 0.71 vs IC vs qSOFA, respectivamente); también fue superior para predecir el avance a un nivel de atención más complejo en comparación al IC y el qSOFA (área bajo ROC de 0.75 vs 0.64 vs 0.62, respectivamente) (19).

CONCLUSIONES

El IC es una herramienta con fundamentos fisiopatológicos sólidos, cuya adquisición es simple, lo que resulta útil como parámetro complementario para la toma de decisiones clínicas, tanto para escenarios que implican toma de decisiones inmediatas y advierte al clínico cuándo prepararse a enfrentar un desarrollo tortuoso del paciente. Si bien, obtener el IC es un cálculo rápido, se reconoce que existe el reto de la interpretación de los valores según la situación clínica presentada, donde se debe lidiar con reto de valores variables según grupos etarios y ambiente clínico; las limitaciones de la evidencia presentada en este



artículo, como la validez externa de los umbrales de corte, delinea un campo para la aplicación e investigación futura en diversos campos más allá que la medicina de emergencias. No queda duda de su potencial prometedor, su simplicidad suma valiosa información al panorama clínico del paciente que se enfrenta a un evento de choque.

BILBIOGRAFÍA

1. Olausen A, Blackburn T, Mitra B, Fitzgerald M. Review article: Shock Index for prediction of critical bleeding post-trauma: A systematic review: Shock Index for Critical Bleeding. *Emerg Med Australas.* junio de 2014;26(3):223-8.
2. Mitra B, Fitzgerald M, Chan J. The utility of a shock index ≥ 1 as an indication for pre-hospital oxygen carrier administration in major trauma. *Injury.* enero de 2014;45(1):61-5.
3. Al Jalbout N, Balhara KS, Hamade B, Hsieh Y-H, Kelen GD, Bayram JD. Shock index as a predictor of hospital admission and inpatient mortality in a US national database of emergency departments. *Emerg Med J.* mayo de 2019;36(5):293-7.
4. Edla S, Reisner AT, Liu J, Convertino VA, Carter R, Reifman J. In reply to "Utility of shock index calculation in hemorrhagic trauma". *Am J Emerg Med.* julio de 2015;33(7):978-9.
5. Saffouri E, Blackwell C, Laursen SB, Laine L, Dalton HR, Ngu J, et al. The Shock Index is not accurate at predicting outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 23 de octubre de 2019 [citado 31 de octubre de 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.15541>
6. Campos-Serra A, Montmany-Vioque S, Rebas-Cladera P, Llaquet-Bayo H, Gràcia-Roman R, Colom-Gordillo A, et al. Aplicación del Shock Index como predictor de hemorragia en el paciente politraumático. *Cir Esp.* octubre de 2018;96(8):494-500.
7. Kristensen AKB, Holler JG, Hallas J, Lassen A, Shapiro NI. Is Shock Index a Valid Predictor of Mortality in Emergency Department Patients With Hypertension, Diabetes, High Age, or Receipt of β - or Calcium Channel Blockers? *Ann Emerg Med.* enero de 2016;67(1):106-113.e6.
8. Abe N, Miura T, Miyashita Y, Hashizume N, Ebisawa S, Motoki H, et al. Long-Term Prognostic Implications of the Admission Shock Index in Patients With Acute Myocardial Infarction Who Received Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology.* abril de 2017;68(4):339-45.
9. Yu T, Tian C, Song J, He D, Sun Z, Sun Z. Derivation and Validation of Shock Index as a parameter for Predicting Long-term Prognosis in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Sci Rep.* diciembre de 2017;7(1):11929.



10. Kobayashi A, Misumida N, Luger D, Kanei Y. Shock Index as a predictor for In-hospital mortality in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med.* junio de 2016;17(4):225-8.
11. El-Menyar A, Sulaiman K, Almahmeed W, Al-Motarreb A, Asaad N, AlHabib KF, et al. Shock Index in Patients Presenting With Acute Heart Failure: A Multicenter Multinational Observational Study. *Angiology.* noviembre de 2019;70(10):938-46.
12. Middleton, Smith, Bedford, Neilly, Myint. Shock Index Predicts Outcome in Patients with Suspected Sepsis or Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *J Clin Med.* 31 de julio de 2019;8(8):1144.
13. Acker SN, Ross JT, Partrick DA, Tong S, Bensard DD. Pediatric specific shock index accurately identifies severely injured children. *J Pediatr Surg.* febrero de 2015;50(2):331-4.
14. Nordin A, Shi J, Wheeler K, Xiang H, Kenney B. Age-adjusted shock index: From injury to arrival. *J Pediatr Surg.* mayo de 2019;54(5):984-8.
15. Strutt J, Flood A, Kharbanda AB. Shock Index as a Predictor of Morbidity and Mortality in Pediatric Trauma Patients: *Pediatr Emerg Care.* febrero de 2019;35(2):132-7.
16. Hashmi A, Rhee P, Pandit V, Kulvatunyou N, Tang A, O'Keeffe T, et al. Shock Index Predicts Mortality in Geriatric Trauma Patients: An Analysis of The National Trauma Data Bank. *J Surg Res.* febrero de 2014;186(2):687.
17. Chung J-Y, Hsu C-C, Chen J-H, Chen W-L, Lin H-J, Guo H-R, et al. Shock index predicted mortality in geriatric patients with influenza in the emergency department. *Am J Emerg Med.* marzo de 2019;37(3):391-4.
18. Kuo SCH, Kuo P-J, Hsu S-Y, Rau C-S, Chen Y-C, Hsieh H-Y, et al. The use of the reverse shock index to identify high-risk trauma patients in addition to the criteria for trauma team activation: a cross-sectional study based on a trauma registry system. *BMJ Open.* junio de 2016;6(6):e011072.
19. Jiang L, Caputo ND, Chang BP. Respiratory adjusted shock index for identifying occult shock and level of Care in Sepsis Patients. *Am J Emerg Med.* marzo de 2019;37(3):506-9.



Infección invasiva por *Listeria monocytogenes* en un paciente con síndrome

Invasive *Listeria monocytogenes* infection in a patient with Evan's syndrome.

Pág. 39,45

Recibido: 09-05-2020

Aceptado: 12-06-2020

Dr. Erick Méndez Ramírez¹

Dra. Jeinny Maroto Fernández²

1. Médico Especialista en Medicina Interna. Hospital de San Carlos. Caja Costarricense del Seguro Social. Costa Rica.

2. Médico Especialista en Medicina Interna. Hospital de San Carlos. Caja Costarricense del Seguro Social. Costa Rica.

RESUMEN.

Listeria monocytogenes es una bacteria intracelular facultativa que tiene predilección por causar infecciones del sistema nervioso central en humanos. Cuya población de riesgo predominante es lactantes, adultos mayores y en estados de inmunosupresión. Los principales síndromes clínicos causados por *Listeria monocytogenes* incluyen gastroenteritis febril, infección perinatal e infecciones sistémicas marcadas por infecciones del sistema nervioso central con o sin bacteriemia. Presentamos el caso de un paciente masculino de 66 años portador de síndrome de Evans en tratamiento inmunosupresor quien acude al servicio de emergencias del Hospital San Carlos el 27 de agosto de 2019, por un cuadro agudo de fiebre, cefalea y ataque al estado general en quien se

documenta síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y meningitis bacteriana ante lo cual inicio empíricamente cefotaxime. El panel molecular y los hemocultivos fueron positivos por *Listeria monocytogenes*. El paciente recibió 3 semanas de antibioticoterapia con ampicilina con excelente evolución clínica y sin secuelas neurológicas.

PALABRAS CLAVE.

Listeria monocytogenes, meningitis, síndrome de Evans.

ABSTRACT

Listeria monocytogenes is a facultative intracellular bacterium that has a predilection for causing central nervous system infections in



humans. Whose predominant risk population is infants, the elderly and in immunosuppressed states. The main clinical syndromes caused by *Listeria monocytogenes* include febrile gastroenteritis, perinatal infection, and systemic infections marked by central nervous system infections with or without bacteremia. We present the case of a 66-year-old male patient with Evans syndrome undergoing immunosuppressive treatment who went to the emergency service of the San Carlos Hospital on August 27, 2019, for an acute picture of fever, headache, and attack on the general condition in whom Systemic inflammatory response syndrome and bacterial meningitis are documented, leading to cefotaxime empirically. The molecular panel and blood cultures were positive for *Listeria monocytogenes*. The patient received 3 weeks of antibiotic therapy with ampicillin with excellent clinical evolution and without neurological sequelae.

KEY WORDS.

Listeria monocytogenes, meningitis, Evan's Syndrome.

PRESENTACIÓN DEL CASO.

Masculino de 66 años, conocido hipertenso, diabético tipo II, con diagnóstico de síndrome de Evans hace 4 años, en tratamiento crónico con insulina NPH 20-00-20 unidades subcutáneas, insulina simple 4-4-4 unidades subcutáneas, enalapril 20mg día, hidroclorotiazida 25mg día, azatioprina 300mg día, micofenolato de mofetilo 3 gramos día, prednisolona 75mg día, y en ese momento en espera de aprobar rituximab.

Dentro de sus antecedentes quirúrgicos destaca esplenectomía en dos ocasiones (bazo accesorio). Ingresó por cuadro agudo

de un día de evolución de sensación febril no cuantificada, ataque al estado general y náuseas. En la exploración física afebril taquicárdico, normotenso, pálido, con fascies de dolor, consciente, cardiopulmonar estable, sin afectación de funciones mentales superiores, no focalización neurológica, no alteración de pares craneales.

En los laboratorios iniciales se documenta bicitopenia (hemoglobina 9,7mg/dl, plaquetas 70,000) sin leucocitosis, hiperbilirrubinemia leve de predominio indirecto y reactantes de fase aguda elevados (PCR 18,8mg/dl, presepsina 560 pg/ml). En ese momento se decide tomar cultivos de sangre, orina e iniciar cobertura antibiótica empírica con cefotaxime 2g IV cada 8 horas antes posible proceso infeccioso de foco no claro e ingresar al salón de medicina interna.

Una vez ingresado en medicina interna paciente aqueja cefalea global, de intensidad 9 de 10, que empeora con los movimientos e irradia a región cervical, acompañado de náuseas; se realiza punción lumbar.

El análisis del líquido cefalorraquídeo con leucocitos 30/mm³ (80% neutrófilos), glucosa 63mg/dl, proteínas 251mg/dl, GRAM negativo, tinta china negativa, VDRL no reactivo. Concomitantemente se reporta hemocultivos positivos a las 20 horas por bacilos gran positivos, por lo cual se suspende cefotaxime y se inicia ampicilina 2g iv cada 4 horas. 12 horas posterior a reporte de hemocultivo se aísla en panel molecular de sepsis *L. monocytogenes*.

El paciente recibió 3 semanas de tratamiento con ampicilina intravenosa teniendo una excelente evolución y resolución de síntomas ante lo cual se egresó sin ninguna secuela neurológica.



DISCUSIÓN

El síndrome de Evans es una enfermedad autoinmune poco común que fue definida por Robert Evans en 1951 cuando estudió la relación entre la anemia hemolítica autoinmune (AIHA) y la púrpura trombocitopénica inmune (PTI). Describió los primeros criterios de diagnóstico de ES, incluida la presencia de anemia, reticulocitosis, aumento de la bilirrubina en sangre y urobilinógeno fecal, sin antecedentes familiares de enfermedades hemolíticas, evidencia de anticuerpos contra eritrocitos a 37 ° C, hemólisis de eritrocitos transfundidos, presencia de púrpura, tiempo de sangrado prolongado, aspiración de médula ósea con un número normal o aumentado de megacariocitos y la ausencia de agentes tóxicos exógenos o una enfermedad basal. El curso típico del síndrome de Evans se caracteriza por una enfermedad crónica heterogénea con variabilidad clínica al inicio, remisiones espontáneas y exacerbaciones. Su frecuencia mundial es desconocida (1).

No hay ensayos clínicos disponibles para el tratamiento del síndrome de Evans y las indicaciones para comenzar la terapia no se han establecido mediante estudios basados en evidencia. Pocos informes retrospectivos y pequeñas cohortes tienen respuestas documentadas. El objetivo principal consiste en lograr una respuesta completa a largo plazo. No existe un régimen terapéutico establecido. Los esteroides con y sin inmunoglobulinas se recomiendan como terapia de primera línea. La transfusión de glóbulos rojos / plaquetas está indicada solo en pacientes sintomáticos graves debido al riesgo de exacerbaciones (2).

El rango de opciones para la terapia de segunda línea incluye agentes inmunosupresores [ciclosporina, micofenolato mofetilo (MMF) y danazol], rituximab y quimioterapia (vincristina).

La esplenectomía también puede considerarse un tratamiento de segunda línea. La mayoría de los datos son anecdóticos y no concluyentes, con una interpretación difícil debido al uso concomitante de corticosteroides y otras modalidades.

Durante la revisión de la literatura mundial no se encuentran publicaciones que documenten la asociación de síndrome de Evans y *Listeria*, siendo nuestro caso posiblemente el primer caso reportado hasta ahora. Hay algunas asociaciones con otras enfermedades sistémicas del tejido conectivo como lo es con lupus eritematoso sistémico, documentando un riesgo relativo de 18,3; la forma más frecuente es la bacteremia (3).

Listeria monocytogenes es el agente etiológico responsable de la listeriosis, es un bacilo grampositivo, anaerobio facultativo y capaz de crecer en el citoplasma celular, y se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza y en la cadena alimentaria. La vía más común de infección son los alimentos contaminados, a diferencia de otros patógenos, se multiplica por alimentos refrigerados con temperaturas de 4° a 10°C (4). La infección suele presentarse como casos aislados y, eventualmente, como brotes epidémicos.

Estudios anteriores han encontrado que la mayoría de los pacientes (> 60%) con meningitis por *Listeria* son inmunocomprometidos o ancianos. Se informaron muchas afecciones incluidas la terapia inmunosupresora, malignidad, enfermedad del tejido conectivo, diabetes *mellitus*, alcoholismo, asplenia, cirrosis hepática, enfermedad renal en etapa terminal e infección por VIH. En este caso el síndrome de Evans juega un papel importante como factor de riesgo. Sin embargo, esos factores, además de la



vejez, se han reconocido durante mucho tiempo como riesgos importantes que predisponen a la meningitis neumocócica (5).

Un estudio prospectivo observacional en pacientes italianos mayores de 50 años en un solo centro comparó 22 casos de meningitis por *Listeria* y 109 casos de meningitis neumocócica. El grupo encontró una asociación entre *Listeria* y la terapia inmunosupresora actual (6).

La incidencia de listeriosis en el mundo es de 3 a 6 casos por millón de habitantes por año (7). La listeriosis generalmente presenta baja incidencia, pero su mortalidad oscila entre un 20-30%, denotando una gran carga de la enfermedad (5).

Está bien establecido que muchos serotipos diferentes de *L. monocytogenes* generalmente se aíslan de los alimentos, mientras que un subconjunto limitado de serotipos (es decir, 1 / 2a, 1 / 2b y 4b) son responsables de una gran parte de los casos clínicos en todo el mundo.

FISIOPATOLOGÍA

La conversión del saprofito ambiental a un microorganismo patógeno entraña una regulación coordinada de los factores bacterianos que determinan la patogenia y que median el acceso al interior de las células, el crecimiento intracelular y la diseminación intercelular (8).

La *Listeria monocytogenes* induce su propia interiorización por las células que normalmente no son fagocíticas, esta entrada a las células es mediada por las proteínas de superficie del hospedador clasificadas como internalinas. Un factor esencial que determina la patogenia de *L. monocytogenes* es su hemolisina β , llamada listeriolisina O. La listeriolisina O, es una

citolisina formadora de poros y dependientes del colesterol, la cual se caracteriza por ser el principal mediador de la rotura de la membrana fagosómica que se forma después de la fagocitosis de *L. monocytogenes*. Además, la listeriolisina O, actúa como poro de traslocación para una o las dos fosfolipasas de *L. monocytogenes* que al igual que la listeriolisina O, contribuyen a la lisis de las vacuolas. Las mutaciones en esta citolisina, que influyen en su síntesis, semivida o pH óptimo, producen toxicidad prematura en las células infectadas.

Poco después de la exposición al citosol de la célula de mamífero, la bacteria produce otra proteína de superficie. ActA, que media la nucleación de los filamentos de actina del hospedador para impulsar las bacterias hacia el interior de las células y entre las mismas, esto permite un mecanismo patógeno relacionado que logra la diseminación intercelular sin la exposición al medio extracelular.

Las *Listerias* que sobreviven a la actividad bactericida de los macrófagos infectados en un inicio proliferan en el citosol, y se diseminan de una célula a otra. Se desencadena una respuesta inmunitaria innata de tres vías: una vía dependiente de MyD88 que ocasiona citocinas inflamatorias, una vía STING/IRF3 que ocasiona una respuesta de interferón tipo I y una activación del inflammasoma de baja intensidad.

Los neutrófilos son decisivos para las defensas del hospedador durante las primeras 24 horas de la infección, en tanto que después es vital la afluencia de macrófagos activados procedentes de la médula ósea.

La inmunidad adquirida es indispensable para lograr la inmunidad estéril, la respuesta inmunitaria está mediada por células, los



linfocitos T citotóxicos CD8+, que reconocen y destruyen a las células infectadas, los fagocitos activados circulantes destruyen las bacterias extracelulares resultantes de este proceso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La listeriosis humana generalmente se presenta como uno de los tres síndromes clínicos, a saber, gastroenteritis febril, listeriosis materno-fetal / neonatal o bacteriemia con o sin infecciones cerebrales, como meningitis, meningoencefalitis, rombencefalitis o absceso cerebral(9). Las infecciones focales menos comunes derivadas de la diseminación hematológica incluyen endocarditis, peritonitis, artritis séptica o endoftalmitis. También se han descrito infecciones focales que incluyen colecistitis, infección de prótesis articular e infecciones de injertos arteriales.

La mayoría de los casos de meningitis / meningoencefalitis *Listerial* se observan en pacientes de 45 años y los síntomas predominantes son la alteración del sensorio y cefalea. Los signos meníngeos en la presentación son demostrables en 26 a 54%, con menos frecuencia en los inmunodeprimidos. La tríada típica de meningitis bacteriana de fiebre, rigidez nuchal y cambio en el estado mental se observa en el 43%. Se pueden observar signos neurológicos focales del 16 al 37% y convulsiones en el 4 al 17%.(7)(9). En este caso el paciente nunca tuvo la tríada típica de meningitis al igual que nunca presentó focalización neurológica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere del aislamiento por cultivo de *L. monocytogenes*, por lo que siempre se deben tomar cultivos de sangre, y

líquido cefalorraquídeo (LCR)(10). En LCR, se presenta leve pleocitosis, la glucosa puede estar normal o baja, y solo una moderada cantidad de proteínas, y un tercio de los pacientes presentan resultados positivos de tinción de Gram, por estas características, que asemejan a una meningitis viral, el diagnóstico suele ser difícil, en casos en donde la tinción de Gram sea positiva, se debe diferenciar de *Streptococcus pneumoniae* y otras bacterias Gram positivas, y nos harán pensar en una *Listeria*, al presentar características como catalasa positivas, que produzcan ácido de la D- glucosa, hidrolicen la esculina, den positivas las reacciones de Voges-Proskauer y del rojo metileno, y además sean móviles (6,11,12).

En el caso de no estar seguros si se trata de una meningitis bacteriana versus viral, los niveles de ácido láctico proporcionan una prueba diagnóstica clave para la diferenciación temprana de la meningitis bacteriana aguda, donde se pueden presentar niveles de ácido láctico de 6mmol/L, mientras que en las meningitis virales o asépticas los niveles son menores de 3mmol/L (8). La PCR en tiempo real, representa la prueba más rápida disponible en la práctica clínica para la identificación de la bacteria y su tipificación (13).

TRATAMIENTO

Es de suma importancia reconocer los pacientes con factores de riesgo para meningitis por *L. monocytogenes*, ya que se ha visto que el tratamiento antibiótico inadecuado conlleva un aumento en la mortalidad con una significancia estadística (14).

La penicilina y la ampicilina constituyen el tratamiento inicial. Se considera que el antibiótico



de elección de la bacteriemia o de la meningitis es la ampicilina en dosis meníngeas (2 g cada 4 h). La asociación de penicilinas con gentamicina actúa sinérgicamente frente a *Listeria* tanto in vitro como in vivo; Sin embargo, las ventajas del tratamiento combinado nunca han sido demostradas en estudios clínicos prospectivos.

En nuestro paciente se decidió en conjunto con infectología manejar solo con ampicilina debido a sus múltiples comorbilidades que le condicionaban un factor de riesgo de nefrotoxicidad. En un estudio retrospectivo, el tratamiento combinado no fue superior a la monoterapia con penicilina (13,8).

Se sabe que los aminoglucósidos penetran poco en el líquido cefalorraquídeo sanguíneo y la barrera hematoencefálica, lo que genera preocupación sobre la eficacia de dicha terapia combinada de “primera línea” para las infecciones del sistema nervioso central debido a *L. monocytogenes*. Al menos en el huésped inmunocomprometido, la ampicilina en

combinación con la rifampicina, que es efectiva contra la *Listeria* intracelular y penetra en el LCR, podría ser un buen régimen alternativo para minimizar el riesgo de fracasos del tratamiento (15).

Los antibióticos como vancomicina, cuando se usan en pacientes con sospecha de meningitis, como tratamiento empírico y que posteriormente se aísla una *Listeria*, no han sido suficientemente efectivos para la resolución del cuadro, por lo que no se recomiendan para el uso cotidiano(16,6).

En cuanto a la duración del tratamiento, en el caso de bacteriemias, dos semanas han demostrado ser suficientes para la resolución de la enfermedad, sin embargo se recomienda un uso más prolongado, de hasta 28 días de tratamiento (12).

El paciente recibió tres semanas de tratamiento presentando una resolución completa de sus síntomas y normalización de los reactantes de fase aguda

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaime-Pérez JC, Elva P, Aguilar-Calderón, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. Evans syndrome: Clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J Blood Med*. 2018;9:171–84.
2. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol*. 2006;132(2):125–37.
3. López Montes A, Andrés Mompeán E, Martínez Villaescusa M, Hernández Belmonte A, Mateos Rodríguez F, Abad Ortiz L, et al. Meningoencefalitis por *Listeria* en el lupus. *An Med Interna*. 2005;22(8):379–82.
4. Suárez MM, Bautista RM, Almela M, Soriano Á, Marco F, Bosch J, et al. Bacteriemia por *Listeria monocytogenes*: Análisis de 110 casos. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2007;129(6):218–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13107920>



5. Lomonaco S, Nucera D, Filipello V. The evolution and epidemiology of *Listeria monocytogenes* in Europe and the United States. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2015;35:172–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2015.08.008>
6. Pagliano P, Ascione T, Boccia G, De Caro F, Esposito S. *Listeria monocytogenes* meningitis in the elderly: Epidemiological, clinical and therapeutic findings. *Infez Med*. 2016;24(2):105–11.
7. Pagliano P, Arslan F, Ascione T. Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: Meningitis and bacteraemia. *Infez Med*. 2017;25(3):210–6.
8. Horta-baas G, Guerrero-soto O. Infección del sistema nervioso central por *Listeria monocytogenes* en pacientes con lupus eritematoso sistémico : análisis de 26 casos , incluyendo el reporte de un caso nuevo. 2013;9(6):340–7.
9. Drevets DA, Bronze MS. *Listeria monocytogenes*: Epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008;53(2):151–65.
10. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267–84.
11. Capita R. *Listeria monocytogenes* y listeriosis. Dialnet [Internet]. 2009;15. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3429492>
12. Del Brutto OH. Infecciones micóticas del sistema nervioso central. *Rev Ecuatoriana Neurol*. 2000;9(3):44–60.
13. Van de Beek D, Cabellos C, Dzubova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:S37–62.
14. Thønnings S, Knudsen JD, Schønheyder HC, Søgaard M, Arpi M, Gradel KO, et al. Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016;22(8):725–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.06.006>
15. Reardon P, Reardon M. *Listeria Monocytogenes* Meningitis in an Immunocompetent Adult. *Dalhousie Med J*. 2013;40(1):113–8.
16. Lim S, Chung DR, Kim YS, Sohn KM, Kang SJ, Jung SI, et al. Predictive risk factors for *Listeria monocytogenes* meningitis compared to pneumococcal meningitis: a multicenter case–control study. *Infection*. 2017;45(1):67–74.



Análisis de las alteraciones posturales ocasionadas por la práctica del surf.

Analysis of postural changes caused by surfing.

Pág. 46,51

Recibido: 14-06-2020

Aceptado: 23-06-2020

Ybi Rojas Arias¹

Luis Carlos Chacón Sancho²

1. Escuela de Fisioterapia, UCIMED, San José, Costa Rica.

2. Escuela de Fisioterapia, UCIMED, San José, Costa Rica.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El surf es un deporte que se ha popularizado y ampliado alrededor del mundo, de ahí la importancia de conocer las alteraciones que se pueden producir por su práctica.

MÉTODOS

Se elaboró una revisión sistemática de estudios no experimentales de corte transversal en las bases de datos como: PubMed, Scopus, Annual Reviews, Sport Discus y PEDro, siguiendo los parámetros de la estructura PRISMA.

RESULTADOS

A partir del análisis de los estudios incluidos se muestran cambios en la postura por la práctica

del Surf y se encontró que los deportistas del surf amateurs (recreativos) tienen mayor incidencia en desviaciones posturales versus profesionales. Con relación a las alteraciones posturales la zona más afectada del cuerpo es la región lumbar y entre las alteraciones más comunes de la región superior se encuentran las desviaciones del hombro anterior y lateral.

CONCLUSIÓN

Se concluye que la práctica del surf crea modificaciones que alteran la postura debido al gesto propio del deporte y que están condicionadas con base al tiempo de práctica y nivel del practicante.

PALABRAS CLAVE

Surf. Postura. Patologías. Alteraciones.



ABSTRACT

INTRODUCTION

Surfing is a sport that has become popular and expanded around the world, hence the importance of knowing the changes that can occur due to its practice.

METHODS

A systematic review of non-experimental cross-sectional studies was carried out in databases such as: PubMed, Scopus, Annual Reviews, Sport Discus and PEDro, following the parameters of the PRISMA structure.

RESULTS

the results of the study changes in position due to the practice of Surfing and it was found that amateur (recreational) surf athletes have a greater incidence in postural deviations than professionals. In relation to postural alterations, the most affected area of the body is the lumbar region and among the most common alterations in the upper region are deviations of the anterior and lateral shoulder.

CONCLUSION

It is concluded that the practice of surfing creates modifications that alter the posture due to the gesture of the sport and that are conditioned based on the practice time and level of the practitioner.

KEY WORDS

Surf. Posture. Pathologies. Alterations.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el surf se ha convertido en una práctica deportiva muy popular y presente en todo el mundo (Inada et al., 2018). Es considerado uno de los deportes más completos a nivel tanto aeróbico por la remada, como anaeróbico durante el tiempo de flow en la tabla (Esparza, 2011; Deamínguez, 2016). Su práctica requiere un gran esfuerzo físico, sustentada principalmente por la acción de los músculos para equilibrar la postura, y que a su vez requiere de un gran balance, fuerza y resistencia muscular para la coordinación (Paillard et al., 2011).

El surf como ejercicio y deporte está asociado a innumerables beneficios, desde la prevención de enfermedades crónico-degenerativas hasta el mejoramiento de la calidad vida (Gaspe, 2015). Toda práctica de ejercicio físico continuo y prolongado conlleva adaptaciones crónicas fisiológicas y biomecánicas indiscutibles. Sin embargo, si las características de la práctica y su ejecución no son óptimas pueden repercutir en efectos adversos, que con el tiempo pasan de un irregular e inofensivo cambio a una posible alteración del cuerpo (Wu, 2018).

Durante la práctica del surf son muchas las fuerzas que influyen en los movimientos, éstas son: (a) las intrínsecas asociadas a la contracción muscular y la respuesta nerviosa ocasionada por la necesidad de coordinación y estabilidad, y las (b) extrínsecas, cuyas fuerzas se manifiestan a través del ambiente (el viento y el mar), así como el comportamiento de la tabla sobre la ola. Por lo tanto, si durante la ejecución de los movimientos, la musculatura del cuerpo no se encuentra equilibrada adecuadamente, existe una probabilidad mayor de que aparezcan desbalances musculares a largo plazo que



modifiquen la postura (Chapman et al., 2008; Freeman et al., 2013).

Por su parte, la aparición de trastornos posturales ha sido evidenciada a lo largo de los años en los deportes, sea a partir de la repetición excesiva de posturas incorrectas, ejecución errónea de gestos técnicos, realización de movimientos involuntarios sostenidos y sobrecargas durante el entrenamiento. Múltiples estudios, han relacionado la práctica del surf con el origen de lesiones y el desarrollo de trastornos posturales (Deamínguez, 2016; Moura et al., 2014; Novoa, 2015; Wu, 2018).

La comprensión de estas deformaciones biomecánicas y posturales permiten identificar las alteraciones de la postura que se pueden producir en las personas que practican surf, y así prevenir, tratar y corregir. Por lo tanto, el propósito de este estudio es sistematizar los efectos de la práctica continua del Surf sobre la postura y el hallazgo de posibles alteraciones.

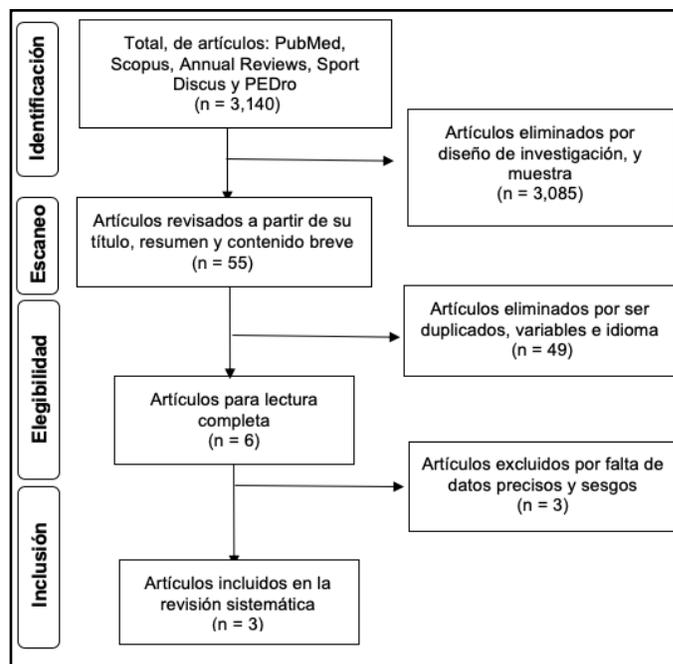
METODOLOGÍA

La investigación llevada a cabo es una revisión sistemática de estudios no experimentales siguiendo las pautas del Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman y PRISMA Group, 2009).

BÚSQUEDA DE LITERATURA

Se efectuó una búsqueda en bases de datos como: SportDiscus, PubMed, Annual Reviews, Scopus, y PEDro. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda para la revisión: postural alterations in Surf, posture and surf y surf effects on posture.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de revisión sistemática de la literatura.



Fuente: Elaboración propia siguiendo las pautas de Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. y The PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med, 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097. Simbología: n= cantidad de estudios.

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la revisión sistemática de la literatura para esta investigación fueron: (a) estudios no experimentales: transversal y longitudinal; (b) investigaciones con información completa en cuanto a todo el procedimiento y las características de la muestra utilizada para el análisis; (c) resultados que se reportaron como un trastorno o alteración, y no cómo una lesión o trauma, o enfermedad; (d) trabajos desde enero del 2008 hasta abril del 2020. (e) estudios sólo en español, inglés o portugués y (f) muestras con un tiempo de práctica del surf mayor a 1 año continuo.



ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN Y CALIFICACIÓN

Para esta revisión, se recogieron los datos de los estudios que informaron sobre las alteraciones que provocaba la práctica del Surf en la postura. Se analizó la relación que había entre las características de la muestra participante para la comparación y discusión sobre la presencia de las alteraciones posturales. En cada investigación que fue incluida en esta revisión, se registraron los datos de: autores y año, tamaño de la muestra (n) divididos por sexo, nivel de rendimiento, tiempo y frecuencia de práctica, instrumentos de medición - evaluación, y resultados obtenidos.

RESULTADOS

Tabla 1. Sistematización de los resultados de las investigaciones para su análisis

Autor y año	N	Nivel	T y f	Instrumentos	Resultados
Deamínguez (2016)	N _m :26 N _m :19	Am: 30 Pro: 15	T: 1 a 3 f: 1-3	Test de esquioltibiales (TFT), test del cuadrado lumbar (TFT), test de movilidad del pesoa Leopold Busquet. Prueba de rascado de Apple.	El 28% sufrió de deshidratación discal, el 24% hernia de disco, el 21% pinzamiento, con el 17% contractura. el 3% tenemos espondililistesis, conducto estrecho y esguince (3%) El gesto deportivo de la remada fue el de mayor limitación fue del 44%.
Peirao, Tirloni y Reiss (2008)	N _m :17	Pro:17	T: 13.7 ± 3.9 f: 4.5 ± 1.4	Método (PSU) Índice de corrección postural (ICP)	El 70.6% de los atletas presentaron desviación lateral del hombro. El 70.6% aumento de la curvatura lumbar y 76.5% de las rodillas hiperextendidas, el índice de corrección postural (PCI) promedio fue de 86.6 ± 5.0% (niveles considerados buena postura).
Gaspe (2015)	N _m : 23 N _m : 7	Am:30	T: 2 f: 2 a 4	Goniometría, Test de acortamiento muscular; Análisis visual de la pisada estática.	En alteraciones posturales, la más frecuente es la hiperlordosis (93%), la anteversión de la pelvis (85%); recurvatum de rodilla con un 96.8%; valgo de rodilla (53,3%) y dentro de este porcentaje el 87.5% presentó rótulas divergentes, la alteración a nivel de la rodilla más frecuente es el falso valgo; rotación externa de cadera (60%); retropié pronado y altamente pronado (56,6%); dedos en garra (98,4%) con deformidad moderada en el 57% de los casos; deformidad moderada en hallux valgus del primer dedo del pie; y apertura de miembros inferiores en el 63.3% de los casos.

DISCUSIÓN

Examinando los resultados de las tres investigaciones se puede observar las diferencias de los deportistas del surf amateurs versus profesionales donde en los deportistas recreativos se indica una mayor incidencia de desviaciones posturales, entre estas alteraciones las más comunes de la región superior se encuentran las desviaciones del hombro anterior y lateral, cabe a resaltar que en otros casos los surfistas aficionados han mostrado incluso ambas desviaciones (Carter et al., 2015; Deamínguez, 2016; Inada et al., 2018).

En cuanto a diferencias ligadas al sexo, no se hallaron diferencias significativas por presencia de alteraciones, tiempo de práctica o nivel de entrenamiento. Por su parte, la literatura actual tampoco brinda más información sobre esta comparación.

Las irregularidades en la alineación del cuerpo, como la hiperextensión de las rodillas, se pueden dar a causa de la ejecución del golpe, ya que durante el movimiento se realiza la hiperextensión de las rodillas para facilitar el equilibrio del surfista sobre la tabla, creando una mala postura y alterándola (Gaspe, 2015; Slayback, 2014).

Fuente: Elaboración propia. Simbología: N=Cantidad de participantes, Am= Amateur, Pro= Profesional, T=tiempo de práctica en años, f= frecuencia en días de sesiones prácticas, Nh= cantidad de participantes hombres, Nm=cantidad de participantes mujeres.



En relación con las alteraciones posturales de los diferentes artículos se observó que la hiperlordosis es la más frecuente, en sí la zona más afectada del cuerpo es la región lumbar donde también encontramos la deshidratación discal muy común en los surfistas y como tercera patología frecuente está el pinzamiento de disco (Inada et al., 2018; Moura et al., 2014).

También, el gesto propio de la remada durante la práctica del surf es un movimiento que influye sobre la adquisición de una posición anormal e inestable debido a la permanencia en hiperextensión de la cabeza, esta necesidad del deporte de mantener dicha postura sumado a factores de estrés ambiental conllevan a una sobrecarga de la región lumbar y una tensión continuada de los músculos estabilizadores del cuello y espalda (Chapman et al., 2007; Deamínguez, 2016; Frank et al., 2009; Gaspé, 2015).

CONCLUSIÓN

Se concluye que la práctica del surf crea modificaciones posturales que alteran la postura debido al gesto propio del deporte y que están condicionadas a base del tiempo y sus acciones.

La incidencia de las alteraciones posturales muestra ser mayor en el tipo de surfista amateurs que en los profesionales, debido a que el surf es un deporte que demanda mucho esfuerzo donde se requiere de equilibrio, fuerza muscular, coordinación y concentración; para ello lo mejor es buscar ayuda de un profesional para realizar estas prácticas de manera adecuada. Finalmente, la zona lumbar es la región con mayor incidencia de alteraciones, sin embargo, la misma sólo es frecuente en surfistas amateurs. Por su parte, las alteraciones posturales en surfistas profesionales se dieron más a nivel de cuarto superior enfocadas en la región del hombro. Así mismo las desviaciones posturales en miembros inferiores se da en igual medida para ambos tipos de surfistas, pero en menor medida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Carter, J., Marshall, N. y Abbott, A. (2015). Shoulder pain and dysfunction in young surf lifesavers. *Physical Therapy in Sport*, 16(2): 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2014.10.004>

Chapman, D., Needham, K., Allison, G., Lay, B. y Edwards, D. (2008). Effects of experience in a dynamic environment on postural control. *British Journal of Sports Medicine*, 42(1), 16–21. <https://doi.org/10.1136/bjism.2006.033688>

Deamiguez, A. (2016). Patologías de columna vertebral en surfistas. Universidad Fasta. Facultad de Ciencias Médicas <http://redi.ufasta.edu.ar:8080/xmlui/handle/123456789/1293>

Esparza, D. (2011). De Hawai al Mediterráneo: La génesis del surf en España. RICYDE. *Revista Internacional de Ciencias Del Deporte*, 7(26): 370–383. <https://doi.org/10.5232/ricyde2011.02603>



Frank, M., Zhou, S., Bezerra, P. y Crowley, Z. (2009). Effects of long-term recreational surfing on control of force and posture in older surfers: A preliminary investigation. *Journal of Exercise Science and Fitness*, 7(1): 31–38. [https://doi.org/10.1016/S1728-869X\(09\)60005-8](https://doi.org/10.1016/S1728-869X(09)60005-8)

Freeman, J., Bird, S. y Sheppard, J. (2013). Literature Review: Surfing performance, injuries and the use of the y balance test. *Journal of Australian Strength and Conditioning J. Aust. Strength Cond*, 21(2): 32–39.

Gaspe, G. (2015). Las alteraciones posturales en miembros inferiores en el surf. 28/05/20, de Universidad Fasta. Facultad de Ciencias Médicas. <http://redi.ufasta.edu.ar:8080/xmlui/handle/123456789/895>

Inada, K., Matsumoto, Y., Kihara, T., Tsuji, N., Netsu, M., Kanari, S., Yakame, K. y Arima, S. (2018). Acute injuries and chronic disorders in competitive surfing: From the survey of professional surfers in Japan. *Sports Orthopaedics and Traumatology*, 34(3), 256–260. <https://doi.org/10.1016/j.orthtr.2018.03.107>

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. y The PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*, 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Moura, D., Sincari, M. y Fonseca, P. F. (2014). Caso clínico Diagnóstico de discopatía. *Revista de Medicina Desportiva*, 5(3): 4–7.

Novoa, T. (2015). Relación entre el equilibrio y la práctica de surf en personas sanas Escuela de Fisioterapia. Universidad de Gambiadié - Cantabria. [http://eugdSPACE.eug.es/xmlui/bitstream/handle/123456789/277/Novoa Ortiz%20Tamara.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://eugdSPACE.eug.es/xmlui/bitstream/handle/123456789/277/Novoa%20Ortiz%20Tamara.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Paillard, T., Margnes, E., Portet, M. y Breucq, A. (2011). Postural ability reflects the athletic skill level of surfers. *European Journal of Applied Physiology*, 111(8), 1619–1623. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1782-2>

Peirão, R., Tirloni, A. y Reis, D. (2008). Avaliação postural de surfistas profissionais utilizando o método Portland State University (PSU). *Fitness & Performance Journal*, 7(6): 370–374. <https://doi.org/10.3900/fpj.7.6.370.p>

Slayback, B. (2014). Spinal cord injury and surfing: A quality of life study. Universidad del Estado de California. <http://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf>

Wu, D. (2018). Online position recognition and correction method for sports athletes. *Cognitive Systems Research*, 52: 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.cogsys.2018.07.002>



Acné vulgaris: actualizaciones en fisiopatología y trata-

Acne vulgaris: updates on pathophysiology and treatment.

Pág. 52,65

Recibido: 27-05-2020
Aceptado: 18-06-2020

Dra. Roxana Fernández Vaglio¹

Dra. Natalia Pérez Céspedes²

1. Médico General, Trabajador independiente, San José, Costa Rica.

2. Médico General, Trabajador independiente, San José, Costa Rica.

RESUMEN

El acné es una patología dérmica relativamente común que afecta la unidad pilosebácea. Principalmente, afecta a la población adolescente y adultos jóvenes, sin embargo, el cuadro clínico puede afectar también a otros grupos etarios. La etiología del acné es multifactorial y, se han identificado cuatro mecanismos involucrados en el desarrollo de la enfermedad. A pesar de que hoy en día se han estudiado y documentado avances importantes en materia del tratamiento de esta patología, uno de los pilares continúa siendo los retinoides, al que se le pueden adicionar otros medicamentos como el peróxido de benzoilo y los antibióticos.

PALABRAS CLAVES

Acné vulgar, glándula sebácea,
Propionibacterium acnes, retinoides

ABSTRACT

Acne is a dermatologic pathology relatively common that affects the pilosebaceous unit. It mainly affects adolescents and young adults; however, symptoms may also affect other age groups. The etiology of acne is multifactorial, and four mechanisms involved in the development of the disease have been identified. Despite the fact that advances in terms of treatment have been studied and documented, retinoids remain as one of the main drugs in the treatment of the disease. Drugs such as benzoyl peroxide and antibiotics can be added to the treatment.

KEYWORDS

Acne vulgaris, sebaceous gland,
Propionibacterium acnes, retinoids



INTRODUCCIÓN

La piel es el mayor órgano del cuerpo, cumple funciones de protección, ya sea ante diversos patógenos, evitando pérdida de agua o contra múltiples mecanismos de trauma. De igual manera posee gran cantidad de terminaciones nerviosas que proveen sensibilidad; tiene un rol en termorregulación y sintetiza vitamina D (1, 2). También es importante recalcar que la piel se encuentra colonizada por una compleja y variada microbiota (3). Anatómicamente se estudia la piel en dos compartimentos: epidermis y dermis. Es la capa profunda de la dermis la que contiene una serie de estructuras especializadas entre las que se encuentran los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y sudoríparas (1, 3).

El acné (proviene del griego “acmé” que significa punto o mancha), también conocido como acné vulgaris, es una enfermedad crónica inflamatoria que involucra la unidad pilosebácea (4, 5). Con una etiología multifactorial, afecta aproximadamente a un 85% de la población cuya edad oscila entre los 12 y 25 años. Esta prevalencia transcurre sin importar el estatus socioeconómico, nacionalidad o sexo (6); sin embargo, el curso de esta patología es más severa en hombres (7). Existen varios tipos de acné además del vulgaris como lo son acné rosáceo, acné cosmético, acné fulminans y acné mecánica (5).

Típicamente, la clínica de este cuadro se caracteriza por comedones, pápulas y pústulas; su presentación, así como la presencia de otros síntomas puede variar según la clasificación de este (8). El diagnóstico de acné conlleva no solamente secuelas a nivel dermatológico como cicatrices o hiperpigmentación, sino que se asocia a un impacto negativo que afecta directamente la salud mental de los pacientes,

alterando su autopercepción e incidiendo inclusive financieramente en este grupo poblacional (8).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es orientar al personal de salud en el entendimiento de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de una patología de alta incidencia poblacional y que esto permita manejar al paciente de manera oportuna con herramientas actualizadas y favorecer así un abordaje biopsicosocial adecuado.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo de investigación consiste en una revisión bibliográfica basada en el análisis de literatura científica actualizada, obtenida a través de las siguientes bases de datos: Research Gate (<https://www.researchgate.net>), The New England Journal of Medicine (<https://www.nejm.org>), Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Springerlink (<https://link.springer.com>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com>), Google Académico (<https://scholar.google.es/schhp?hl=es>), Wiley (<https://onlinelibrary.wiley.com/>). La búsqueda se realizó utilizando los términos citados a continuación: “acné vulgaris”, “impacto psicosocial acné”, “fisiología sistema tegumentario”, “fisiopatología acné vulgaris”, “tratamiento acné”, “retinoides”. Así mismo, se utilizaron las palabras “and”, “or”, “y”, “o” como conectores de la búsqueda. La escogencia de la literatura utilizada se sometió a criterios de exclusión para asegurar la calidad del trabajo. Se aceptaron escritos originales, guías de manejo, revisiones bibliográficas y sistémicas; publicados tanto en idioma inglés como en español. Solamente se consideraron aquellos cuya fecha de publicación data de los últimos cinco años a partir del presente.



GENERALIDADES ACNÉ VULGARIS

PATOGÉNESIS

Se reconocen cuatro mecanismos claves involucrados en el desarrollo del acné: (a) aumento en la producción de sebo por agrandamiento de glándula sebácea por efecto androgénico, (b) hiperqueratinización del infundíbulo folicular secundario a aumento de andrógenos, (c) colonización y proliferación de la bacteria *Cutibacterium acnes* (previamente conocida como *Propionibacterium acnes*) en el ducto y (d) respuesta inflamatoria asociada tanto a inmunidad innata como adquirida (4, 9).

La patogénesis del acné es multifactorial y diversos factores exacerbantes se han asociado y estudiado a esta condición: dieta, menstruación, sudor, estrés, ambientes húmedos, edad, uso de productos de higiene diaria, medicamentos tópicos u orales (litio, fenitoína, andrógenos, glucocorticoides), incluso ocupación; entre otros (7, 10). No existe una clara relación entre el fumado de tabaco y el acné, existen estudios observacionales que se contradicen entre el aumento de la prevalencia y asociación negativa (11).

Una dieta con alta carga glicémica, aumenta la secreción de andrógenos debido a niveles altos de insulina. El aumento de andrógenos en sangre se asocia a producción de sebo, crecimiento de la glándula sebácea e hiperqueratinización. Este mismo efecto sobre los andrógenos lo desencadena niveles elevados en plasma del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). El IGF-1 se eleva por el consumo de leche y depende no tanto de su contenido de grasa sino por la presencia de hormonas y otras moléculas bioactivas (12).

No solamente alimentos con alta carga glicémica como se han asociado a la patogénesis de acné. Se ha estudiado la influencia de las vitaminas A, B y D en el acné, también se ha observado el efecto de los ácidos grasos, polifenoles, y el zinc. Sus efectos se mencionaran más adelante (13).

Los pacientes con acné suelen tener antecedentes heredofamiliares positivos por esta patología dermatológica (11). Sin embargo, se conoce poco sobre los mecanismos hereditarios de esta predisposición, se han asociado de momento genes como *cyt-P450-1A1* y esteroide-21 hidroxilasa, cuyo quehacer se relaciona con la producción de andrógenos (7).

El acné también puede tener causas endocrinológicas, quienes, a su vez, constituyen diagnósticos diferenciales, debido a la similitud de sus manifestaciones dermatológicas. Entre ellas se encuentran el síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), la hiperplasia adrenal congénita (HAC), el síndrome seborrea-acné-hirsutismo-alopecia androgenética (SAHA) y síndrome hiperandrogenismo-resistencia a la insulina-acantosis nigricans (HAIR-AN) (14). En el caso de las mujeres, también debe contemplarse como causa el uso de contracepción hormonal oral (9).

EPIDEMIOLOGÍA

El acné vulgaris tiene una prevalencia en la población, que oscila entre los 12 y 25 años, de aproximadamente 85% e incluso más; esto lo convierte en una de las tres patologías dermatológicas más frecuentes, según se ha documentado en estudios realizados en Estados Unidos, Francia y Reino Unido (6,7). De este porcentaje, solamente un 40% buscará



asesoría médica, el porcentaje restante cursará con un cuadro leve (7). Cerca de un 20% de la población afectada desarrollo acné severo ocasionando cicatrices como secuelas (5).

También, puede presentarse acné neonatal en un 20%, principalmente durante las primeras cuatro semanas de vida; sin embargo, suele resolver de manera espontánea (7). De igual manera, esta patología puede persistir hasta la adultez, un 26% de mujeres y un 12% de hombres han reportado persistir con acné en sus cuarenta años (4). Su incidencia es inferior en afroamericanos y asiáticos que en caucásicos (5).

FISIOPATOLOGÍA DEL ACNÉ VULGARIS

El acné es una patología que involucra la unidad pilosebácea, la cual está conformada por pelo, folículo piloso y la glándula sebácea (4, 15). La glándula sebácea se encarga de la producción del 90% de los lípidos de la superficie de la piel (5); su distribución es predominante en cara y torso, mismas regiones donde con frecuencia se presentan las lesiones por acné (7).

A nivel molecular, se ha visto que en personas con acné, se da una sobreexpresión del complejo mTORC1. Este complejo, que también se ha relacionado con enfermedades como la diabetes tipo 2, obesidad y resistencia a insulina, tiene como función la regulación del crecimiento celular, proliferación y homeostasia metabólica. Una vez activada la vía mTORC1, se da la activación del factor SREBP1 el cual lleva a la lipogénesis sebácea y además la se da un aumento de secreción androgénica(13) .

En la enfermedad también se ha observado que existe una disminución en la expresión del factor FoxO1 el cual se relaciona con la supresión de andrógenos y el antagonismo

del factor SREBP1. Se ha visto que los niveles aumentados de insulina y factor de crecimiento insulínico tipo 1(IGF1) llevan a la activación de la vía del fosfoinositol-3 kinasa/AKT que originan la disminución de FoxO1. Como resultado de esto, se ha visto la transactivación de receptores androgénicos, comedogénesis, aumento en la lipogénesis sebácea e inflamación folicular (13). Según lo previamente descrito, el acné se presenta a partir de la sobreactividad de la glándula sebácea que aumenta a su vez la producción de sebo, de la hiperqueratinización folicular, colonización del C. acnes e inflamación (15).

Sobreproducción de sebo. La producción de sebo toma lugar en los lóbulos sebáceos y alcanza la superficie a través del infundíbulo (7). La glándula sebácea es la estructura de la piel que posee mayor cantidad de receptores para andrógenos, siendo la testosterona la hormona con mayor asociación al acné (7). Recientemente, se han estudiado otros receptores como los activados por proliferadores de peroxisomas, receptor del factor de crecimiento similar a insulina-1 y receptor de leptina (16).

Durante la pubertad, hay un aumento considerable de andrógenos y con ello la producción de sebo (7). A lo largo del recorrido que realiza el sebo hacia la superficie, suple de ácido linoleico los queratinocitos del folículo piloso. Lo anterior genera un estado de deficiencia local de ácido linoleico a nivel de la barrera folicular, este deterioro en el epitelio barrera favorece la entrada al folículo por parte de ácidos grasos libres formados por C. acnes (7).

Los ácidos grasos libres estimulan la producción de varias citocinas, generando así una reacción inflamatoria local (7).



Hiperqueratosis folicular. Una función del sebo es servir de medio de transporte hacia la superficie para los queratinocitos sueltos, ubicados dentro del folículo piloso. De esta manera, existe una descamación regular en equilibrio con la formación constante de queratinocitos. En el acné existe proliferación excesiva de queratinocitos, lo que conlleva a la hiperqueratosis folicular (7).

Colonización de *C. acnes*. La presencia de *C. acnes* no es por sí mismo el mecanismo principal del acné. Una serie de cambios en el ambiente local, generados por distintos estilos de vida incluyendo hábitos de higiene o dieta, pueden predisponer las condiciones óptimas para la colonización del folículo piloso por parte de esta bacteria (3). Existen otros microorganismos que también componen la microbiota de la piel y pueden contribuir en la patogénesis del acné: *Staphylococcus epidermidis* y *Malassezia furfur* (7).

Estado inflamatorio. La secreción de productos pro inflamatorios por parte de *C. acnes* genera una respuesta inmune tanto humoral como celular, así como activación del complemento (5). El mismo estado inflamatorio desencadena un aumento en la producción de sebo y en la proliferación de queratinocitos (7).

CLASIFICACIÓN Y GRADACIÓN DEL ACNÉ

De acuerdo con las guías de la Academia Americana de Dermatología, no es posible recomendar un sistema universal de gradación o clasificación del acné (17). Dado lo anterior, existen diversas clasificaciones y gradaciones de severidad del acné, lo cual implica una falta de consenso. A su vez, muchas de estas categorías son subjetivas (18). Dos de las escalas de

gradación más utilizadas son la Escala global de evaluación del acné y la escala propuesta por la FDA de los Estados Unidos (19).

En 2016, se publica las guías europeas para el manejo del acné, en estas se divide el abordaje del paciente de acuerdo con el tipo de acné, siendo dividido en 1) comedónico, 2) papulopustular leve a moderado, 3) papulopustular severo/acné nodular moderado y 4) nodular severo/acné conglobata (20). También, en 2016, se realiza el consenso español para clasificación del acné. En este acuerdan una clasificación similar a la europea (21).

Tomando en cuenta lo anterior, Moradi et al, proponen una clasificación de severidad de acuerdo con las formas clínicas del acné. Es el acné leve aquel comedónico o papulopustular en el que no hay nódulos, quistes o tractos sinusoidales y existen menos de 10 lesiones papulopustulares y menos de 20 comedones. El acné moderado abarca el papulopustular y nodular, pero debe presentar 10 a 40 comedones, 10 a 40 lesiones papulopustulares y menos de 10 nódulos. Por último, el acné severo incluye los tipos nodulocístico y conglobata que presenta de 40 a 100 comedones fusionados, más de 40 lesiones papulopustulares y más de 10 nódulos con tractos sinusoidales y quistes (19).

Otra forma en que puede clasificarse el acné de acuerdo con Plewig et al, es dividirlo en 3 subtipos: comedónico, papulopustuloso y conglobata. Una vez tipificado, este debe ser graduado para lo que proponen cuatro grados para cada subtipo (22).

En cuanto a los subtipos comedónico y papulopustuloso, se debe contar las lesiones características de cada uno y, dependiendo del



número de estas se procederá a asignar el grado. De esta forma se tiene acné grado I (menos de 10 comedones o lesiones papulopustulares), grado II (10 a 25 lesiones), grado III (26 a 50 lesiones) y grado IV (más de 50 lesiones) (22). Por su parte, el acné conglobata es severo y se puede graduar de la siguiente forma: grado I (aquel que se encuentra en una sola región anatómica cara y cuello, pecho, espalda o glúteos), grado II (existe afectación de más de 2 regiones anatómicas), grado III (presencia de drenaje por sinusoides) y grado IV (presencia de cicatrices atróficas o hipertróficas) (22).

TRATAMIENTO

A grandes rasgos, existe tratamiento tópico, sistémico y otras terapias (23). A la hora de prescribir el tratamiento, es importante guiarse de acuerdo con la clasificación a la que pertenece la enfermedad de cada paciente. Se ha visto que en la mayoría de los pacientes con acné comedónico o con lesiones inflamatorias, el tratamiento de primera línea consiste en el uso de retinoides tópicos junto con peróxido de benzoilo (18).

De acuerdo con las recomendaciones NICE, el acné puede ser tratado en atención primaria, sin embargo, existen indicaciones de referencia a especialista. Dentro de estas se encuentran: personas en riesgo de formación de cicatrices, pacientes con afectación psicosocial, pacientes con casos de acné fulminante o conglobata, aquellos pacientes moderados a severos que no han tenido respuesta al tratamiento y aquellos pacientes en los que se considere el uso de retinoides orales (24).

Para propósitos del presente artículo, primero se mencionan las recomendaciones terapéuticas de acuerdo con la clasificación del acné y, posteriormente se abordará el mecanismo de acción de los medicamentos más utilizados.

1) Acné leve: comedónico y papulopustular

La evidencia es limitada para el grupo de pacientes con acné comedónico (20). Para este tipo de acné se pueden utilizar retinoides tópicos, se puede considerar el uso de peróxido de benzoilo o ácido azelaico o se puede utilizar una combinación de estos (17, 20). En el caso de pacientes con acné papulopustular, se recomienda el uso de terapia de combinación, la cual incluye peróxido de benzoilo, retinoide y podría utilizarse tratamiento antibiótico tópico (17, 20). En aquellos pacientes con acné leve, podría considerarse iniciar tratamiento con monoterapia (peróxido de benzoilo o retinoide tópico) y, en caso de no haber respuesta adicionar un segundo agente (4).

2) Acné moderado: papulopustular y nodular

Para aquellos pacientes en el espectro moderado, se podría considerar el uso de antibióticos orales junto con terapia tópica combinada (4, 25), sin embargo, cabe destacar que no se recomienda el uso de antibióticos como monoterapia en ningún paciente (20). Para aquellos pacientes con cuadros moderados en los que no se documente respuesta, podría considerarse el cambio del antibiótico oral, cambio de los componentes tópicos, terapia hormonal en mujeres o el uso de isotretinoína oral (4).

3) Acné severo: papulopustular severo/nodular moderado, nodular severo/acné conglobata

En el tratamiento de estos pacientes se puede considerar varias opciones como tratamiento inicial. Se podría considerar el uso de isotretinoína oral como primera línea o se



podría utilizar una combinación de tratamiento antibiótico oral junto con isotretinoína oral o junto a tratamiento tópico con peróxido de benzoilo y/o retinoide tópico (4,20, 25). En el caso de mujeres, se puede considerar el uso de tratamientos antiandrogénicos/hormonales con antibióticos sistémicos y tratamientos tópicos no antibióticos. La terapia hormonal no debe utilizarse como monoterapia (20).

OTRAS TERAPIAS

Fuera del espectro de tratamiento farmacológicos tópicos o sistémicos, también existen las terapias tópicas dentro de las cuales cabe mencionar terapias a base de luz y láser, exfoliación química y radiofrecuencia fraccionada con microagujas (26). Estas terapias con láser, luz intensa pulsada y la terapia fotodinámica no deben considerarse como tratamientos de primera línea (18).

Dentro de las terapias a base de luz y láser cabe destacar que no existe evidencia adecuada para recomendar su uso (20), sin embargo, estudios limitados han encontrado evidencia de reducción del número de pápulas, pústulas y comedones en pacientes sometidos a luz pulsada intensa, mientras que otros han encontrado evidencia de disminución de inflamación con láser diodo (26). En lo que sí concuerdan las distintas guías de tratamiento es en la recomendación de no utilizar luz UV artificial en el tratamiento de estos pacientes (20, 23). La radiofrecuencia fraccionada con microagujas también ha demostrado mejoría de lesiones inflamatorias y no inflamatorias, sin embargo, los estudios no han sido óptimos (26).

Por su parte, al igual que con la terapia que utiliza luz y láser, existe poca evidencia sobre el beneficio de la exfoliación química (17). Pese a

esto, existe cierta evidencia que sugiere que los agentes como ácido glicólico, ácido salicílico, ácido tricloroacético entre otros, podrían brindar mejoría de las lesiones (26).

OPCIONES FARMACOLÓGICAS

TÓPICOS

PERÓXIDO DE BENZOILO

Pese a tener propiedades antimicrobianas, no se han reportado casos de resistencia (27). A parte de sus propiedades antibacterianas (produce radicales libres que degradan proteínas bacterianas), también se ha descrito propiedades comedolíticas. A nivel intracelular en los queratinocitos, aumenta la proporción de glutatión oxidado ha reducido (23, 28). El medicamento se debe utilizar de forma separada a los retinoides tópicos (28), sin embargo, presenta actividad sinérgica con el adapaleno (23). Algunos de los efectos adversos incluyen ardor, eritema, resequedad y dermatitis de contacto (27, 28).

RETINOIDES TÓPICOS

Dentro de estos medicamentos se encuentra la tretinoína, isotretinoína, adapaleno y tazaroteno (27, 28). Estos controlan la formación de microcomedones, disminuyen la producción de sebo, tienen propiedades antiinflamatorias y normaliza la descamación del epitelio (28). Estos medicamentos actúan sensibilizando los queratinocitos a la apoptosis, al aumentar la expresión de p53 y las caspasas proapoptóticas. A su vez, el aumento de p53 reduce señalización de los receptores de andrógeno (23). Al realizar esto, se da una reducción de la obstrucción del folículo (27). Los efectos en lesiones primarias



de los retinoides tópicos son dosis dependientes, esto se ha comprobado en diversos estudios en los que se ha visto mayor eficacia a concentraciones más altas de retinoides (29). Algunos de los efectos adversos de estos medicamentos incluyen fotosensibilidad e irritación, resequedad, eritema y descamación (23, 27).

ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

Como se mencionó previamente, no se recomienda el tratamiento del acné utilizando antibióticos como monoterapia. Los antibióticos utilizados tienen propiedades antiinflamatorias y antibacterianas (23). Se ha visto que existe un aumento en la resistencia a eritromicina (hasta de un 60%), por lo que la recomendación actual es la utilización de clindamicina al 1% (23, 27, 28). Se ha visto que el uso de peróxido de benzoilo junto al antibiótico tópico puede disminuir el riesgo de aparición de resistencia (30).

SISTÉMICOS

ISOTRETINOÍNA

Este derivado de la vitamina A es el único antiacnéico que se ha comprobado tiene efecto sobre los 4 mecanismos de desarrollo del acné y, además puede suprimir a largo plazo la enfermedad (28). Su mecanismo de acción involucra el aumento de la expresión de p53 y FoxO1, llevando a la apoptosis de queratinocitos, lo que lleva a una inhibición de la hiperqueratosis. También se ha visto que al haber una regulación al alza de las proteínas FoxO1 y FoxO3, se da la apoptosis de los sebocitos, llevando a una disminución de la producción de sebo (31). Al existir una disminución de la producción sebácea se da un cambio en el microambiente, lo que favorece una disminución de la colonización de

folículos por *C. acnes* (28).

Dentro de los efectos adversos del medicamento cabe destacar la teratogenicidad, prurito, queilitis, fotosensibilidad, rinitis, epistaxis, cefaleas, alteraciones en pruebas de función hepática, anemia, leucopenia, hipercolesterolemia, depresión y se ha reportado suicidio (no se ha establecido relación causal) (23, 27). Se ha visto que en algunos pacientes puede existir un empeoramiento del acné al iniciar tratamiento con isotretinoína, esto se puede minimizar iniciando el tratamiento a dosis bajas (18).

La duración del tratamiento se debe individualizar, puede variar entre 15 a 32 semanas y se puede observar mejoría pese a la suspensión del tratamiento (23). Las guías de la academia americana de dermatología sugieren continuar tratamiento hasta la desaparición completa del acné (18).

ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos orales más ampliamente utilizados son la doxiciclina y minociclina (23). Sin embargo, existen otros grupos de antibióticos que pueden ser considerados entre los cuales se encuentran los macrólidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas y co-trimoxazol (28).

Se considera las tetraciclinas la primera línea de tratamiento en los pacientes en que se utilice antibióticos orales y, se considera que su efecto antiinflamatorio es más importante que el efecto en reducción de los niveles de *C. acnes* (23).

En cuanto al uso de antibióticos cabe destacar que su eficacia se debe evaluar a las 6 semanas de tratamiento y en caso de no observar mejoría se debe cambiar el antibiótico (27). El uso de antibióticos para el tratamiento del acné se



ha relacionado con efectos no intencionales como resistencia de *S. aureus*, aumento del riesgo de faringitis durante 1 año, después del uso de antibióticos y aumento del riesgo de infecciones de vías respiratorias superiores durante 1 año después del tratamiento por al menos 6 semanas. En cuanto a la duración del tratamiento antibiótico, este se debe limitar a 3-4 meses y al discontinuar seguir tratamiento tópico (30).

TERAPIA HORMONAL

Esta categoría de tratamiento se puede dividir en dos grandes grupos, los medicamentos antiandrogénicos y los anticonceptivos orales combinados.

Dentro de los tratamientos antiandrogénicos se encuentran la espironolactona, flutamida y el acetato de ciproterona (23). Estos medicamentos antiandrogénicos se unen al receptor de andrógenos y funcionan como antagonistas de testosterona y dihidrotestosterona (23). Se utilizan en mujeres en las que exista contraindicación para el uso de anticonceptivos orales o en las cuales estos no hayan funcionado (27). Por su parte, los anticonceptivos orales son útiles tanto para el tratamiento de lesiones inflamatorias como no inflamatorias, sin embargo, su efecto no podría verse hasta luego de 3 a 6 meses de iniciado el tratamiento (27, 28). Los anticonceptivos orales reducen la producción de sebo además aumentan la síntesis de globulina ligadora de hormonas sexuales lo que lleva a la disminución de testosterona libre (28).

Se debe mencionar que los anticonceptivos hormonales pueden contener progestinas y estas pueden tener propiedades androgénicas. Existen diversas generaciones de progestinas y su capacidad androgénica va disminuyendo

conforme se avanza en generación (32). El acetato de medroxiprogesterona podría exacerbar el acné (18). La FDA ha aprobado 3 formulaciones para el tratamiento del acné, ellas incluyen una progestina (norgestimato, noretindrona o drospirenona) y etinilestradiol (32). El tratamiento se debe utilizar por lo menos por 1 año (28).

OTROS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

METFORMINA

La metformina actúa aumentando el p53, al hacer esto lleva a la inhibición de mTORC1, el cual se encuentra aumentado en las glándulas sebáceas de pacientes con acné (23). En 2017, se realiza un estudio en el que se evalúan distintos estudios, si bien limitados, en el que se logra concluir que la metformina podría ser utilizada en el tratamiento conjunto del acné. Sin embargo, existe limitada evidencia respecto a su uso (33).

CORTICOESTEROIDES

Este tratamiento se limita a los casos de acné conglobata y fulminans. En estos pacientes se podría utilizar prednisolona o algún antibiótico de potencia similar (23).

ACNÉ Y NUTRICIÓN

En 2017, se publica una revisión sistemática de estudios que valoran el efecto de la nutrición en el acné. Pese a que no existe suficiente cantidad de estudios y el nivel de evidencia no es alto, se concluye que existe evidencia de que los alimentos con alto índice glicémico y la leche pueden tener influencia sobre las manifestaciones del acné (34). La leche contiene muchos componentes los cuales



pueden contribuir a su acción acneica. Dentro de los mismos cabe mencionar las hormonas progesterona, androstenediona, DHEA y precursores de dihidrotestosterona. A su vez, en la leche se pueden encontrar microARN (en específico el 21 exosomal y el 148^a) los cuales promueven la expresión mTORC. Otros de los componentes presentes en la leche promueven la síntesis de IGF-1 y además tienen alto índice insulinémico (13).

Se ha visto que en pacientes con resistencia a la insulina el uso de metformina junto con el consumo de alimentos de bajo índice glicémico puede disminuir el acné. Esta disminución es mayor con el uso conjunto de ambas medidas y se ha visto que es menor si se utilizan las medidas por separado(4).

Existen otros nutrientes o alimentos que se han relacionado con el acné. Las vitaminas se han vinculado con el acné. Las vitaminas del complejo B se adicionan a muchos alimentos (entre ellos la leche) y se ha visto que pueden relacionarse con la aparición de acné. Al contrario del complejo B, se ha visto que la vitamina A lleva una disminución de células Th17 y de interleucina 17 lo que puede ser benéfico en el tratamiento del acné. La vitamina D también puede ser beneficiosa en pacientes con acné (13).

Otro componente dietético que se ha vinculado con el acné son los ácidos grasos poliinsaturados. Se ha visto que en pacientes con acné moderado-severo la implementación de dietas ricas en omega 3 y ácido linoleico ha llevado a una mejoría de las lesiones. A diferencia de estos, el omega 6 puede tener efecto proinflamatorio (13).

Existen algunos coadyuvantes dietéticos en el tratamiento del acné. Las moras, las uvas rojas

y el té verde actúan reduciendo la lipogénesis de sebo. Los polifenoles (específicamente el resveratrol) inhibe la señalización mTOR y además cuenta con actividad bactericida. Los probióticos orales han sido reportados como benéficos por su efecto en la reducción de citosinas, por su parte los tópicos se encuentran en investigación sin embargo podrían mejorar la función de barrera de la piel y disminuir el contenido de sebo. En pacientes con deficiencia de zinc la administración de este podría ser benéfica debido a su actividad bacteriostática(13).

CONCLUSIONES

El entendimiento de la etiología multifactorial del acné es clave para brindar un abordaje integral al paciente, el cual involucre educación conductual y asesoría individual para la elección del tratamiento.

Es de suma importancia llegar a un consenso respecto a la clasificación y gradación de la enfermedad. Actualmente existe subjetividad en el proceso de diagnóstico, lo que puede llevar a un tratamiento inadecuado de la enfermedad. Si bien es cierto, existen múltiples tratamientos que se han estudiado para el abordaje del paciente con acné, los retinoides continúan siendo parte fundamental del tratamiento. La forma farmacéutica a utilizar va a depender en gran medida de la clasificación y severidad de la enfermedad del paciente. El campo de la terapéutica, en especial el uso de luz, láser, radiofrecuencia y exfoliaciones, requiere de nuevos estudios que permitan dilucidar de forma más adecuada su eficacia y permita realizar recomendaciones apropiadas respecto a su uso. Los efectos de la nutrición no están del todo dilucidados por lo que este campo se podría beneficiar de nuevos estudios.



1. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Anatomía con orientación clínica. 8va edición. Barcelona: Wolters Kluwer; 2017.
2. Abdo JM, Nikolai AS, Milner SM. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. Wound Medicine [Internet] 2020 [consultado el 17 Mayo 2020];28: 1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213909520300033?via%3Dihub>.
3. Egert M, Simmering R, Riedel CU. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. CPT Journal [Internet] 2017 [consultado el 17 Mayo 2020]; 102 (1): 62-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28380682/>
4. Zaenglein AL. Acne Vulgaris. N Engl J Med [Internet] 2018 [consultado el 24 Mayo 2020]; 379 (14): 1343-1352. Disponible en: <https://www-nejm-org.binasss.idm.oclc.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1702493>
5. Mohiuddin AK. A comprehensive Review of Acne Vulgaris. J Clin Pharm [Internet] 2019 [consultado el 18 Mayo 2020]; 1 (1): 17-45. Disponible en: <https://innovationinfo.org/articles/JCP/JCP-103.pdf>
6. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. Adolesc Health Med Ther [Internet] 2016 [consultado el 19 mayo 2020]; 7 (1): 13-25. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/291392555_The_epidemiology_of_acne_vulgaris_in_late_adolescence
7. Prasad SB. Acne vulgaris: A review on pathophysiology and treatment. Asian J Pharm Clin Res [Internet] 2016 [consultado el 20 Mayo 2020]; 9 (4): 54-59. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/305542890_Acne_vulgaris_A_review_on_pathophysiology_and_treatment
8. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. Sci Rep [Internet] 2020 [consultado el 18 Mayo 2020] 10 (1): 5754. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>
9. Tan AU, Schlosser BJ, Paller AS. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. International Journal of Women's Dermatology [Internet] 2018 [consultado el 22 Mayo 2020]; 4: 56-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986265/>
10. Ogé LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician [Internet] 2019 [consultado el 20 Mayo 2020]; 100 (8): 475-484. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2019/1015/p475.html>



11. Wolkenstein P, Machovcová A, Szebietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *JEADV* [Internet] 2018 [consultado el 21 Mayo 2020]; 32: 298-306. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707712/>
12. Ulvestad M, Bjertness E, Dalgard F, Halvorsen JA. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. *JEADV* [Internet] 2017 [consultado el 21 Mayo 2020]; 31: 530-535. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/305382084_Acne_and_dairy_products_in_adolescence_Results_from_a_Norwegian_longitudinal_study
13. Arias-Gómez MI, Chías-Rubí AE, Adame-Miranda GJ. La importancia de la dieta en el acné. *Dermatol Rev Mex* [Internet] 2019 [consultado el 10 Jun 2020]; 63(supl.1):S3-S17.
14. Monestel MA. Acné de causas endocrinológicas. *Medicina Legal de Costa Rica* [Internet] 2016 [consultado el 21 mayo 2020]; 33(1). Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152016000100211&lng=en&nrm=iso
15. Kanwar IL, Haider T, Kumari A, Dubey S, Jain P, Soni V. Models for acne: A comprehensive study. *Drug Discov Ther* [Internet] 2018 [consultado el 18 Mayo 2020]; 12(6):329-340. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/330568653_Models_for_acne_A_comprehensive_study
16. Dréno, B. What is new in the pathophysiology of acné, an overview. *JEADV* [Internet] 2017 [consultado el 18 Mayo 2020]; 31 (5): 8-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28805938/>
17. Zaenglein A, Pathy A, Schlosser B, Alikhan A, Baldwin H, Berson D et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris [Internet]. 2020 [consultado el 17 May 2020]. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(15\)02614-6/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(15)02614-6/fulltext)
18. Thiboutot D, Dréno B, Abanmi A, Alexis A, Araviiskaia E, Barona Cabal M et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2018 [consultado el 18 Mayo 2020];78(2): S1-S23.e1. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(17\)32603-8/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(17)32603-8/fulltext)
19. Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman S, Zouboulis C. Acne vulgaris. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2015 [consultado el 17 Mayo 2020];1(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189872/>
20. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2016 [consultado el 16 Mayo 2020];30(8):1261-1268. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27514932/>



22. López-Estebanz J, Herranz-Pinto P, Dréno B. Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné [Internet]. 2016 [consultado el 17 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001731016303313?via%3Dih>
23. Plewig G, Chen W, Melnik B. Acne Classification and Disease Burden. En: Plewig G, Chen W, Melnick B, ed. por. Plewig and Kligman's Acne and Rosacea [Internet]. 4ta edición. Springer Cham; 2019 [consultado el 15 de Mayo 2020]. p.217-222 Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-49274-2_6
24. Plewig G, Chen W, Melnik B. Acne Therapy. En: Plewig G, Chen W, Melnick B, ed. por. Plewig and Kligman's Acne and Rosacea [Internet]. 4th ed. Springer Cham; 2019 [consultado el 15 Mayo 2020]. p. 223-292. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-49274-2_7
25. Acne vulgaris - NICE CKS [Internet]. Cks.nice.org.uk. 2020 [cited 11 June 2020]. Available from: <https://cks.nice.org.uk/acne-vulgaris#!scenarioRecommendation>
26. Hauk L. Acne Vulgaris: Treatment Guidelines From the AAD. Am Fam Physician [Internet]. 2017 [consultado el 16 Mayo 2020];95(11):740-741. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671431/>
27. de Vries F, Meulendijks A, Driessen R, van Dooren A, Tjin E, van de Kerkhof P. The efficacy and safety of non-pharmacological therapies for the treatment of acne vulgaris: A systematic review and best-evidence synthesis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 2018 [consultado el 17 Mayo 2020];32(7):1195-1203. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29444375/>
28. Harris V, Cooper A. Modern management of acne. Medical Journal of Australia [Internet]. 2017 [consultado el 18 Mayo 2020];206(1):41-45. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/mja16.00516>
29. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. Molecules [Internet]. 2016 [consultado el 17 Mayo 2020];21(8):1063. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529209/>
30. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. Dermatology and Therapy [Internet]. 2017 [consultado el 17 Mayo 2020];7(3):293-304. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-017-0185-2>
31. Adler B, Kornmehl H, Armstrong A. Antibiotic Resistance in Acne Treatment. JAMA Dermatology [Internet]. 2017 [consultado el 16 Mayo 2020];153(8):810. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636689/>



32. Cong T, Hao D, Wen X, Li X, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. Archives of Dermatological Research [Internet]. 2019 [consultado el 17 Mayo 2020];311(5):337-349. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00403-019-01908-x>
33. Bosanac S, Trivedi M, Clark A, Sivamani R, Larsen L. Progestins and Acne Vulgaris: A Review. Dermatol Online J [Internet]. 2018 [consultado el 17 May 2020];24(5). Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/6wm945xf>
34. Lee J, Smith A. Metformin as an Adjunct Therapy for the Treatment of Moderate to Severe Acne Vulgaris. Dermatol Online J [Internet]. 2017 [consultado el 18 May 2020];23(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29447630/>
35. Fiedler F, Stangl G, Fiedler E, Taube K. Acne and Nutrition: A Systematic Review. Acta Dermato Venereologica [Internet]. 2017 [consultado el 18 May 2020];97(1):7-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27136757/>



Diagnóstico y manejo de invaginación intestinal en población pediátrica.

Diagnosis and Management of Intussusception in Pediatric Population.

Pág. 66,74

Recibido: 09-05-2020

Aceptado: 19-06-2020

Dra. Viviana Ruiz Loría¹

Dra. Sabrina Acosta Egea²

Dra. Marisabel Echeverría Miranda³

Dr. Esteban Salas Salas⁴

1. Hospital Metropolitano, San José, Costa Rica

2,3 Médico General, Trabajador independiente, San José, Costa Rica.

4. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San José, Costa Rica.

RESUMEN

La invaginación intestinal es la causa más frecuente de obstrucción intestinal y la segunda de abdomen agudo en la población pediátrica. Un 90% de los casos es primario o idiopático. Suele tener una triada de síntomas que incluyen: dolor abdominal, vómitos y presencia de sangre en heces. Generalmente, involucra el íleon el cual se invagina dentro del ciego por medio de la válvula ileocecal. Puede conducir a isquemia y luego perforación si no es tratada de forma correcta en un tiempo adecuado. La reducción por enema es un procedimiento efectivo y seguro para el tratamiento de la invaginación intestinal. El manejo inicial siempre es con enemas, sin importar si es una invaginación inicial o si es

una recurrencia, antes de considerar opciones quirúrgicas, y usualmente resuelve un 85-90% de los casos.

PALABRAS CLAVE

Invaginación, pediátrico, ileo, enemas

ABSTRACT

Intestinal intussusception is the most frequent cause of intestinal obstruction and the second cause of acute abdomen in the pediatric population. Ninety percent of cases are primary or idiopathic. It usually has a triad of symptoms including: abdominal pain, vomiting, and blood in the stool. Generally, it involves the ileum



which is invaginated into the cecum through the ileocecal valve. It can lead to ischemia and then perforation if it is not treated correctly in a short amount of time. Rectal enema reduction is an effective and safe procedure for the treatment of intestinal invagination. Initial management is always with enemas, regardless of whether it is an initial invagination or a recurrence, before considering surgical options, and usually resolves 85-90% of cases.

KEY WORDS

Intussusception, pediatric, ileum, enemas

INTRODUCCIÓN

La invaginación intestinal es una de las causas más comunes de dolor abdominal agudo en la población pediátrica, al igual que la fuente número uno de obstrucción intestinal en niños e infantes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8). Cuando un paciente pediátrico se presente a emergencias con dolor abdominal agudo siempre hay que descartar una invaginación intestinal dentro de las causas abdominales (2,3,4). Esta sucede cuando un segmento proximal del intestino se adentra o invagina en un segmento intestinal distal adyacente (1,7,9). Las invaginaciones ileocólicas representan un 80% y un 90% de invaginaciones intestinales se dan a raíz de causas idiopáticas (6,7,8). Es una patología difícil de diagnosticar lo que puede llevar a un diagnóstico tardío y puede conllevar a complicaciones como isquemia, necrosis, perforación y hasta peritonitis (1,8,10).

Esta revisión tiene como objetivo exponer evidencia actualizada sobre la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la invaginación intestinal para resaltar la importancia de un diagnóstico temprano y evitar posibles complicaciones letales.

MÉTODOS

La presente revisión bibliográfica se realizó mediante la recopilación y análisis de estudios y artículos basados en evidencia, seleccionados de las bases de datos de Elsevier, Pubmed y Google Scholar. Se utilizaron términos como “invaginación”, “intestinal”, “manejo” y “pediatría”. Se seleccionó literatura en inglés y español. Se utilizó como criterios de inclusión la validez de dichas fuentes bibliográficas por hospitales reconocidos a nivel mundial, artículos y estudios realizados por médicos especialistas en el área y que haya sido realizado en los últimos 5 años en el periodo entre el 2015-2020. Por lo tanto, se excluyeron todas las fuentes con antigüedad anterior al 2015.

EPIDEMIOLOGÍA

Esta patología puede suceder en niños de cualquier edad; sin embargo, tiene una predominancia por edades jóvenes, sobre todo antes de los 3 años de vida (1,2,3,6). Suele tener una incidencia de 1 a 4 casos por cada 1000 nacidos vivos y tiene una proporción de 2:1 según la razón de hombres: mujeres (1,5,6,7). Dentro del tipo más común de invaginación, se encuentran las invaginaciones ileocólicas; estas representan un 80% y se realizan cuando la porción del íleo terminal se adentra en el colon ascendente o ciego por medio de la válvula ileocecal (1,6,9). Sin embargo, una invaginación intestinal puede llegar a ocurrir en cualquier parte del intestino (9). De hecho, al contrario de las invaginaciones ileocólicas, las ileoileales o de intestino delgado con intestino delgado no siempre requieren de tratamiento ya que pueden ser transitorias y resolver de forma esporádica (11). La mortalidad varía desde un 1% en países desarrollados a un 10% en países subdesarrollados, ya que estas situaciones



influyen en el tiempo transcurrido a un centro especializado y en el manejo proporcionado (6,14).

CAUSAS

Alrededor de un 90% de invaginaciones intestinales se dan a raíz de causas idiopáticas y es rara su asociación con patologías como divertículo de Meckel, púrpura de Henoch-Schonlein, apendicitis, pólipos intestinales o linfomas (1,2,3,5,9,14). Se ha visto mediante estudios recientes que niños mayores de 3 años suelen asociar una lesión patológica o maligna causante de la invaginación en un 1.5 a 12% de los casos, por lo que suelen requerir de manejo quirúrgico (2,5,7,9).

Hay ciertos casos anatómicos que contribuyen a la formación y eventual desarrollo de una invaginación intestinal, dentro de estas se incluyen: inserción anterior del íleo terminal con respecto al ciego, disminución de la rigidez del ciego secundario a presencia de tenias y la presencia de fibras musculares longitudinales del colon en la válvula ileocecal (9). Otras condiciones que favorecen la aparición de esta patología son las infecciones virales, alergias, enfermedad de Crohn y la hipertrofia de la placa de Peyer (7,9).

DIAGNÓSTICO

La intususcepción puede ser difícil de diagnosticar porque la tríada clásica de síntomas (cólico abdominal, masa abdominal y heces de grosella roja) es evidente en el momento de la presentación en sólo alrededor del 20% de los casos (7,8,13,14). Aunque es una de las causas más comunes de abdomen agudo en los lactantes y los niños pequeños, a menudo plantea un desafío diagnóstico para el médico

en el momento de la primera presentación porque los síntomas suelen ser inespecíficos y pueden ser bastante variables (1, 7,13). Esto puede llevar a retrasos en la realización del diagnóstico correcto (13). Los síntomas de la invaginación intestinal se superponen a otros múltiples procesos de la enfermedad y la incapacidad de los niños pequeños para comunicar sus síntomas agrava el enigma clínico (1). Afortunadamente, el diagnóstico por imágenes de la invaginación intestinal ha sido bien descrito y puede hacerse con un alto grado de precisión (1).

Los niños con intususcepción suelen estar previamente asintomáticos antes de desarrollar un inicio repentino de dolor abdominal tipo cólico y emesis que progresa a emesis biliar (14). Las características más comunes que se presentan son dolor abdominal con cólicos, vómitos, palidez, letargo, diarrea, fiebre, disentería y apatía (3,8,13). Estos síntomas en los recién nacidos prematuros cuando se constata una distensión abdominal son muy sugestivos de enterocolitis necrotizante, la emergencia gastrointestinal adquirida más común en la unidad de cuidados intensivos neonatales, lo cual puede conllevar a un retraso en el tratamiento de los pacientes (10).

El hallazgo abdominal clave en la intususcepción es la palpación de una masa en forma de “salchicha” en el abdomen, pero una vez que los síntomas han progresado más allá de unas 24 horas, esto se hace menos evidente porque la distensión del intestino gaseoso superpuesto por la obstrucción del intestino delgado lo obstruye (13). La diarrea tiende a ser breve y de pequeño volumen a medida que el colon se vacía distalmente a la obstrucción, a diferencia de la gastroenteritis (13). Además, sugieren que la intususcepción es probablemente bastante



estrecha, lo que puede reflejarse en la menor tasa de éxito del intento de reducción del enema (13).

En enfermedades avanzadas, como cuando la intususcepción ha estado presente durante 3-4 días, las características son más de septicemia y deshidratación, pero la pista del diagnóstico subyacente es la adición de dolor abdominal y distensión y/o sensibilidad abdominal (13). El paso de heces rojas gelatinosas (debido a la necrosis de la mucosa) con una distensión abdominal progresiva, aunque poco común, son indicativos de una enfermedad avanzada y hace el diagnóstico bastante claro (13,14). El suministro de sangre está comprometido y la isquemia intestinal y la perforación resultan de la gangrena de la pared del intestino (14). El retraso en la presentación después de 24 horas de la aparición de los síntomas predispone a complicaciones intestinales y a una mayor necesidad de intervención quirúrgica primaria, y se ha demostrado que está asociado a tasas de mortalidad más elevadas (14). Puede conducir a isquemia y perforación si no es tratada de forma correcta en un tiempo adecuado (6).

En los últimos años, los algoritmos de manejo de la intususcepción han cambiado significativamente ya que la radiografía abdominal simple ha sido reemplazada por la ultrasonografía (13). Esto ya no es así porque la ecografía es una modalidad de diagnóstico por imágenes mucho más fiable y precisa para diagnosticar la intususcepción que la radiología simple, encontrar una obstrucción intestinal en una radiografía no es una contraindicación a la reducción del enema per se, y el neumoperitoneo en la intususcepción previo a un enema prácticamente nunca sucede en el mundo occidental (13). Además, la placa abdominal plana no suele ser útil para el diagnóstico de la intususcepción neonatal (10).

En la mayoría de los hospitales, la ecografía se considera ahora el estándar de oro para confirmar el diagnóstico de intususcepción (13,14). Tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de la intususcepción (97,9% y 97,8%, respectivamente), así como un alto valor predictivo negativo (99,7%) (1,14). Este método diagnóstico es barato y fácil de realizar y no implica ninguna radiación, lo cual lo hace ideal para pacientes pediátricos (1,13). El ultrasonido abdominal revelaría una imagen característica conocida como "signo del tiro al blanco" (4).

El ultrasonido Doppler contribuye al diagnóstico de la intususcepción de varias maneras (1). Se ha demostrado que la ausencia de flujo sanguíneo en la intususcepción se correlaciona con la isquemia y la necrosis intestinal en la cirugía y es un factor de predicción de una reducción de enema infructuosa (1). Es un hallazgo importante junto con el estado clínico general del niño para determinar el tratamiento adecuado (1). Además de las características Doppler, se pueden utilizar otros múltiples hallazgos para predecir la probabilidad de éxito en la posterior reducción del enema, los cuales pueden reflejar una intususcepción encarcelada: líquido intraperitoneal libre, neumatosis, líquido atrapado dentro de la intususcepción y obstrucción del intestino delgado (1).

El POCUS (ultrasonido en el punto de atención) realizado utilizando los criterios establecidos para estándares más amplios por los médicos de emergencias pediátricas puede ser útil para detectar la intususcepción en una etapa temprana, que puede presentar síntomas clínicos inespecíficos (8). POCUS puede ser realizado por médicos de emergencias pediátricas para detectar la intususcepción (8).

Históricamente, el enema con bario, aire o medio



de contraste soluble en agua se usaba para diagnosticar una sospecha de intususcepción (1,2). La introducción de un medio de contraste en el colon muestra la intususcepción como un defecto de relleno intraluminal en forma de media luna o redonda, y la ubicación y el aspecto de las imágenes del borde anterior de la intususcepción pueden predecir la probabilidad de una reducción exitosa (1). Las deficiencias del enema de diagnóstico incluyen la detección limitada de otras causas de dolor abdominal agudo, la baja sensibilidad para las intususcepciones de intestino delgado, la técnica invasiva y la exposición a la radiación ionizante (1). Una ventaja del diagnóstico de la intususcepción por enema es la posibilidad de conversión inmediata a un procedimiento terapéutico (1). El enema de contraste rectal no debe utilizarse en un paciente neonatal debido a la vulnerabilidad de los intestinos a la perforación (10).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Debido a que la presentación clínica de la intususcepción puede ser inespecífica, el radiólogo debe considerar un amplio diagnóstico diferencial para el dolor abdominal agudo del niño (1). Cuando un paciente pediátrico se presenta a emergencias con dolor abdominal agudo siempre hay que descartar una invaginación intestinal dentro de las causas abdominales (4).

En la África Sub-sahariana, la intususcepción temprana tiene un amplio diagnóstico diferencial que incluye paludismo, gastroenteritis y disentería, todos ellos más frecuentes que la intususcepción, lo que complica el diagnóstico y el tratamiento temprano en estas áreas (14).

Otros diagnósticos diferenciales son: gastroenteritis pero la diarrea en la intususcepción es de poco volumen y corta duración, a

diferencia de la que se ve en la gastroenteritis (13). Septicemia donde la pista de una causa intraabdominal es distensión y sensibilidad abdominal (13). Hernia inguinal estrangulada la cual es evidente si hay un bulto inguinal irreducible (13). La enfermedad de Hirschsprung donde hay una edad comparativamente tardía de aparición de los síntomas y debe haber un antecedente de estreñimiento severo u obstrucción (13). Infección del tracto urinario donde se veía la orina clara (13). Apendicitis aguda, ésta puede ocurrir en los primeros 2 años de vida pero es raro (13). Las características abdominales pueden ser similares, con un dolor abdominal generalizado y peritonismo (13). El apéndice perforado y la colección contenida adyacente pueden tener la clásica apariencia de capas concéntricas alternas de tejidos hiper e hipoeoicos con un centro ecogénico, con contenido entérico o un apéndice que imita la grasa mesentérica dentro de una intususcepción (1). La ultrasonografía normalmente puede distinguir entre las dos condiciones (13). El divertículo de Meckel es otro diagnóstico diferencial (1).

Un hallazgo muy específico de la intususcepción es la presencia de nódulos linfáticos mesentéricos dentro del lumen del intususcipiente (1). La identificación de los ganglios linfáticos dentro de la lesión en cuestión sugiere fuertemente la invaginación intestinal como diagnóstico, y podría ayudar a distinguir entre la verdadera invaginación intestinal y sus diagnósticos diferenciales (1). Esto es especialmente cierto en la distinción entre las intususcepciones ileocólicas y del intestino delgado, que no contienen ganglios linfáticos ni grasa mesentérica y suelen tener menos de 2 cm de diámetro (1). Además, las intususcepciones idiopáticas del intestino delgado son a menudo transitorias (1,11). Si se detecta una durante un examen, se suele demostrar la resolución de la



intususcepción del intestino delgado, mientras que una intususcepción ileocólica sintomática suele persistir (1).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la invaginación intestinal depende del tipo de invaginación y la estabilidad del paciente (15,16). Actualmente el tratamiento se divide en un manejo quirúrgico y no quirúrgico (15,16).

La invaginación ileocólica es la más común en la edad pediátrica y se tiende a manejar con una reducción guiada por ultrasonido (15). Las invaginaciones del intestino delgado, que no son comunes en la edad pediátrica, normalmente se reducen espontáneamente (15). Sin embargo, si éstas persisten, se asocian a necrosis intestinal y se necesitará una intervención quirúrgica (15). Es necesario mantener al paciente en observación posterior al tratamiento inicial, ya que hay una alta posibilidad de recurrencia en las primeras 24 horas (15). Un manejo quirúrgico se requiere siempre que haya datos de necrosis o perforación intestinal, peritonitis, shock, o cuando el manejo no quirúrgico fracase (15,16). La invaginación intestinal es una de las emergencias más comunes en niños menores a 3 años, por lo tanto es imprescindible conocer su adecuado manejo (17).

MANEJO NO QUIRÚRGICO

Un 85-90% de los casos de invaginación intestinal se pueden solucionar con un manejo no quirúrgico (16). Este consiste en colocar un medio de contraste en el recto (sea aire, solución salina o bario), para reducir la invaginación al aumentar la presión intraluminal (17). Se utiliza fluoroscopia o ultrasonografía para guiar el contraste y monitorizar la reducción (17). Sin

embargo, se apoya el uso del ultrasonido ya que este elimina la exposición a radiaciones ionizantes y permite un monitoreo continuo del movimiento retrógrado de la invaginación (15). Se aprecia un flujo libre del medio de contraste hacia el íleo cuando se llega a realizar adecuadamente la reducción (15).

El uso de tratamiento adyuvante farmacológico es controversial, ya que no queda clara su eficacia, sin embargo se cree que facilita el manejo no quirúrgico del paciente (17). Actualmente los medicamentos adyuvantes que se están usando son el glucagón y los antibióticos (17). El glucagón reduce el tono muscular del colon y provee analgesia, sin embargo, un estudio reciente sugiere que este medicamento no aumenta la tasa de reducción en el manejo no quirúrgico de pacientes con invaginación intestinal (17). El uso de antibióticos también es controversial, ya que se ha reportado un riesgo aumentando de invaginación intestinal posterior al uso de estos medicamentos (17). Hay bajo riesgo de bacteremia al realizar una reducción con aire guiada por fluoroscopia y por lo tanto no se recomienda el uso de antibióticos en estos casos (17). Actualmente el manejo no quirúrgico conservador es el estándar de tratamiento para la invaginación intestinal en pacientes pediátrico (15). Factores como sangrado por el recto, síntomas de larga duración o la edad menor del paciente reduce el porcentaje de éxito de la reducción por enema (15). Sin embargo, siempre se recomienda un intento inicial de manejo no quirúrgico (15).

MANEJO QUIRÚRGICO

Actualmente existen cuatro indicaciones absolutas para tratar quirúrgicamente la invaginación intestinal (13). Estas indicaciones consisten en; peritonitis o evidencia clínica de



necrosis intestinal, la ineficacia de la reducción no quirúrgica aun tras realizar repetidos enemas, una fuerte sospecha de que la invaginación es causada por una lesión patológica como el síndrome de Peutz Jegher, y para un abdomen agudo en que el diagnóstico pre quirúrgico no es claro y se debe realizar una laparoscopia o laparotomía para revelar la invaginación (13). La causa más común para el manejo quirúrgico es por una falta de resolución por parte del manejo no quirúrgico y en estos casos es común que se necesite realizar una resección intestinal donde se encuentra la invaginación (13).

La cirugía consiste en una laparotomía abierta con una incisión supraumbilical transversal derecha (13,17). Se realiza una reducción manual de la invaginación y solo en casos de necrosis, perforación o inhabilidad de realizar la reducción se reseca la porción intestinal afectada (13,17). Actualmente se ha demostrado que la laparoscopia puede ser una opción quirúrgica más segura, con una hospitalización menor e igual de efectiva que la laparotomía abierta (17,18). Sin embargo, generalmente los casos en que se decide por un manejo quirúrgico son aquellos de larga duración, donde el intestino se encuentra dilatado, o aquellos que presentan necrosis y se va a necesitar realizar una resección de la porción afectada (13). Por lo tanto, realizar una laparoscopia en dichos casos puede ser complejo para el cirujano, ya que el intestino dilatado compromete la adecuada visualización del espacio quirúrgico y se aumenta el riesgo de necesitar una conversión a laparotomía abierta para efectuar una adecuada resección intestinal (13,18). Sin embargo, a pesar de estas limitaciones se recomienda intentar en primera instancia una reducción laparoscópica (18).

PRONÓSTICO

Actualmente el porcentaje de recurrencia para la

invaginación intestinal es de aproximadamente 10%, con 0%-0.6% en las primeras 24 horas tras realizar un manejo conservador, comparado con un 0,4% tras una reducción quirúrgica (15). Los factores de riesgo para una recurrencia no son claros y el manejo de estos episodios es controversial (15). Esta enfermedad tiene un buen pronóstico, siempre y cuando se realice un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado (15).

CONCLUSIÓN

La invaginación intestinal en niños es una patología frecuente y que todo médico que valore pacientes pediátricos debe considerar como diagnóstico diferencial en el momento de una valoración inicial por dolor abdominal. Es importante tener en cuenta el predominio en los pacientes menores de 3 años, los cuales presentan un desafío clínico con síntomas inespecíficos. Afortunadamente se cuenta con el ultrasonido como método diagnóstico el cual es muy específico y sensible. La mayoría de los casos se manejan de manera no invasiva evitando realizar un procedimiento quirúrgico. Se debe tener siempre en cuenta el diagnóstico de causas de dolor abdominal con posibles consecuencias catastróficas, como la invaginación intestinal, ya que si no se diagnostica a tiempo, conlleva a isquemia con posible necrosis y perforación. Cabe resaltar que esta enfermedad tiene un buen pronóstico pero que puede tener desenlaces que resultan en una alta morbi-mortalidad.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses ni beneficios económicos al realizar este artículo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Edwards EA, Pigg N, Courtier J, Zapala MA, MacKenzie JD, Phelps AS. Intussusception: past, present and future. *Pediatric radiology*. 2017 Aug 1;47(9):1101-8. DOI: 10.1007/s00247-017-3878-x
2. Savoie KB, Thomas F, Nouer SS, Langham Jr MR, Huang EY. Age at presentation and management of pediatric intussusception: a Pediatric Health Information System database study. *Surgery*. 2017 Apr 1;161(4):995-1003. DOI: 10.1016/j.surg.2016.09.030
3. Mehendale S, Kumar CG, Venkatasubramanian S, Prasanna T. Intussusception in children aged less than five years. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2016 Oct 1;83(10):1087-92. DOI: 10.1007/s12098-016-2152-9
4. Sharon MJ, End B, Findley S, Kraft C, Minardi JJ. Definitive Diagnosis before Leaving the Room: POCUS for Pediatric Intussusception. *Journal of Emergency Medicine*. 2019 Aug 1;57(2):247-8. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.03.040
5. Wang A, Prieto JM, Ward E, Bickler S, Henry M, Kling K, Thangarajah H, Ignacio Jr R. Operative treatment for intussusception: Should an incidental appendectomy be performed?. *Journal of pediatric surgery*. 2019 Mar 1;54(3):495-9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.099
6. Trang NV, Burnett E, Ly LH, Anh NP, Hung PH, Linh HM, Trang NC, Canh TM, Minh VT, Tate JE, Yen C. Recurrent intussusception among infants less than 2 years of age in Vietnam. *Vaccine*. 2018 Dec 14;36(51):7901-5. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.02.056
7. Shiyi EY, Ganapathy S. Intussusception in children presenting to the emergency department: an Asian perspective. *Pediatric emergency care*. 2017 Jun 1;33(6):409-13.
8. Lee JY, Kim JH, Choi SJ, Lee JS, Ryu JM. Point-of-care ultrasound may be useful for detecting pediatric intussusception at an early stage. *BMC pediatrics*. 2020 Dec;20(1):1-6. DOI: 10.1186/s12887-020-02060-6
9. Tafner E, Tafner P, Mittledorf C, Pinhata J, Silva AL, Pilli S, da Silva JG, Hassegawa RT, Maruta L, Christiano C, Andrada L. Potential of colonoscopy as a treatment for intussusception in children. *Endoscopy international open*. 2017 Nov;5(11):E1116-8. DOI: 10.1055/s-0043-117950
10. Aydin E. Intussusception in a preterm newborn. *Pediatrics & Neonatology*. 2018 Jun 1;59(3):312-4. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.08.009
11. Melvin JE, Zuckerbraun NS, Nworgu CR, Mollen KP, Furtado AD, Manole MD. Management and Outcome of Pediatric Patients With Transient Small Bowel-Small Bowel Intussusception. *Pediatric emergency care*. 2018 May.



12. Okumus M, Emektar A. Pediatric intussusception and early discharge after pneumatic reduction. *Acta Chirurgica Belgica*. 2019 May 4;119(3):162-5. DOI: 10.1080/00015458.2018.1487190
13. Beasley SW. The 'ins' and 'outs' of intussusception: Where best practice reduces the need for surgery. *Journal of paediatrics and child health*. 2017 Nov;53(11):1118-22. DOI: 10.1111/jpc.13738
14. Akello VV, Cheung M, Kurigamba G, Semakula D, Healy JM, Grabski D, Kakembo N, Ozgediz D, Sekabira J. Pediatric intussusception in Uganda: differences in management and outcomes with high-income countries. *Journal of pediatric surgery*. 2019 Jul 15. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.07.003
15. Caruso AM, Pane A, Scanu A, Muscas A, Garau R, Caddeo F, Mascia L. Intussusception in children: not only surgical treatment. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2017 Feb 25;6(1):e060135. DOI: 10.7363/060135
16. Marsicovetere P, Ivatury SJ, White B, Holubar SD. Intestinal intussusception: etiology, diagnosis, and treatment. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2017 Feb;30(01):030-9. DOI: 10.1055/s-0036-1593429
17. Gluckman S, Karpelowsky J, Webster AC, McGee RG. Management for intussusception in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(6). DOI: 10.1002/14651858.CD006476.pub3.
18. Benedict LA, Ha D, Sujka J, Sobrino JA, Oyetunji TA, St. Peter SD, Fraser JD. The Laparoscopic Versus Open Approach for Reduction of Intussusception in Infants and Children: An Updated Institutional Experience. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2018 Nov 1;28(11):1412-5. DOI: 10.1089/lap.2018.0268



Muerte Cerebral, revisión de tema.

Brain death, topic review.

Pág. 75,83

Recibido: 10-05-2020

Aceptado: 24-06-2020

Dr. Ariel Mendelewicz-Montero¹

Dr. Ioav Chinchilla Tarnopolsky²

1,2. Médico General, Trabajador independiente, San José, Costa Rica.

RESUMEN

El término muerte cerebral se entiende como el cese irreversible de las funciones cerebrales incluidas las del tronco encefálico. El determinar el fallecimiento de una persona cuando todavía presenta signos vitales genera gran controversia con respecto al tema de donación de órganos y la fiabilidad del diagnóstico certero. Hasta este momento ninguna prueba de gabinete ha demostrado ser completamente adecuada y aunque son muchas las pruebas que se utilizan mundialmente, ninguna ha sido adoptada dentro de una guía oficial.

PALABRAS CLAVES

Muerte Cerebral, Muerte de Tronco Encefálico, Neurología, Criterios de Muerte Cerebral.

ABSTRACT

Brain death is understood as the irreversible

cessation of brain functions including those of the brain stem. Determining the death of a person when he still has vital signs generates great controversy regarding the issue of organ donation and the reliability of the accurate diagnosis. So far, no ancillary tests have been shown to be completely adequate, and although many tests are used worldwide, none have been adopted within official guidelines.

KEY WORDS

Brain Death, Brainstem Death, Neurology, Brain Death Criteria

INTRODUCCIÓN:

El concepto de muerte cerebral (MC) se define como el cese irreversible de todas las funciones de todo el cerebro, incluido el tronco encefálico¹⁰.

La evolución del término deriva de mediados del siglo XX como resultado de observaciones



de pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI) que gracias a las nuevas terapias de soporte podrían mantenerse en un estado de coma indefinido³.

La situación anterior conlleva a que la comunidad científica se replanteara el concepto de muerte y a definir cuando un individuo que se encontraba con medidas de soporte había fallecido.

Aunado a lo anterior, el surgimiento de la medicina de trasplantes como cura de enfermedades de otra forma terminales, ha colocado a los pacientes con MC como los donadores predilectos, no sin antes surgir múltiples cuestiones éticas y legales en el proceso^{14,17}. Los profesionales en medicina son quienes están calificados y cuentan con la y experiencia para determinar la MC. Sobre esta profesión recae la obligación ética y moral de lograr un diagnóstico certero¹².

A pesar de lo anterior, en muchas ocasiones durante la formación médica el profesional no se familiariza con en el concepto de MC y la naturaleza detrás de su diagnóstico. Es por esto que la presente revisión pretende brindar al profesional en salud un marco de referencia actualizado el cual ayude a familiarizarse con el concepto de MC y fortalecer los conceptos relacionados que consideramos importantes para el ejercicio de la medicina. Adicionalmente que la información provista representa una herramienta para ofrecer guía a los familiares en estas situaciones.

MÉTODOS

Para la redacción de este artículo se realizó una búsqueda de artículos y publicaciones científicas con las palabras, “muerte cerebral”, “coma irreversible”, “test de apnea”. Se consultó

la base de datos PubMed y las siguientes fuentes académicas: Academia Americana de Neurología (AAN), Academia Europea de Neurología (EAN), Federación Mundial de Neurología (WFN), The New England Journal of Medicine (NEJM), The Lancet de Neurología, Elsevier y La Gaceta Diario Oficial de Costa Rica. Se tomó en cuenta únicamente artículos en idiomas inglés y español los cuales estuvieran indexados en revistas digitales con un Digital Object Identifier System (DOI). Todos los artículos incluidos fueron escritos en el período 2015-2020 a excepción de 4 escritos publicados en 1983, 1995, 2010 y 2014. Adicionalmente la información relacionada a muerte cerebral pediátrica y muerte cerebral en el embarazo no fue considerada para este escrito debido a sobrepasar los límites de esta revisión.

En total se recopilaron 25 artículos, de los cuales únicamente se tomaron en cuenta 20. Los 5 artículos excluidos corresponden de forma general a aspectos legales en diferentes centros hospitalarios de Europa, autonomía del paciente y representantes legales y datos relacionados de donantes en MC y la donación de órganos. Todos los cuales no son relevantes para esta redacción.

RESEÑA HISTÓRICA:

Antes de 1950 la muerte era determinada únicamente basada en criterios cardiovasculares. En los años siguientes, paralelo a los avances en terapia intensiva y ventilación mecánica surgió en 1958 un nuevo estado clínico no visto antes en pacientes de las UCI quienes se mantenían bajo soporte ventilatorio, el “coma dépassé”. Estos pacientes no mostraban datos de actividad cerebral a pesar de existir una función cardiovascular preservada¹⁸. El concepto fue presentado por primera vez en



1959 por P. Mollaret y M. Gouillon durante el Congreso Internacional de Neurología. Hacía referencia a un grupo de 23 pacientes con un estado patológico descrito como “un estado más allá de la forma más profunda del coma” en quienes existía una pérdida total y completa de las funciones vegetativas además de capacidad de relación humana (3).

La situación derivó en un problema ético cuando se hizo evidente que pacientes con lesiones cerebrales no compatibles con la vida, podrían ser mantenidos gracias a las nuevas medidas de soporte en un estado de “coma dépassé” indefinido (12). De forma paralela, mejoras en el campo de medicina de trasplantes permitieron en 1965 realizar exitosamente el primer trasplante renal con donador en “coma dépassé”¹⁸. La creciente demanda a nivel mundial por órganos para trasplante puso en evidencia la necesidad de establecer criterios diagnósticos de MC los cuales pudieran impulsar los programas de trasplante de órganos sólidos (4,20).

Los primeros esfuerzos para definir la MC comenzaron en 1968 con los Criterios de Harvard, seguidos de la Ley de Determinación Uniforme de la Muerte de los Estados Unidos (UDDA) en 1981 incluyendo la MC como equivalente para el concepto de muerte cardíaca clásico (20).

Este primer consenso determinó como MC a todo individuo que de acuerdo a los estándares médicos aceptados, ha sufrido (12,18) :

- Cese irreversible de las funciones circulatorias y respiratorias, o
- Cese irreversible de todas las funciones de todo el cerebro, incluido el tronco encefálico.

Esta promulgación sirvió de base para abordar el problema ético creado a mediados del siglo XX y contestar a la pregunta ¿Cuándo se declaraba fallecido? Al paciente que se mantenía con medidas de soporte intensivo (12) . En 1995 la AAN publicó la primer guía de práctica clínica incluyendo los parámetros necesarios para la declaración de MC. Dichos parámetros fueron actualizados posterior a una revisión en 2010. De forma similar en 2008, la Academia del Colegio Real de Médicos del Reino Unido publicó una serie de recomendaciones para la determinación de la MC en diferentes contextos clínicos (18,20).

FISIOPATOLOGÍA

Entre las principales causas de MC se tienen: accidente cerebrovascular (AVC), daño neuronal hipóxico-isquémico, daño cerebral secundario a trauma craneoencefálico (TCE), hemorragia cerebral, paro cardiorespiratorio y meningoencefalitis¹. Una casuística de pacientes turcos publicada en 2019 incluyó 210 pacientes diagnosticados de MC entre 2012-2018. Las causas de hospitalización fueron: hemorragia intracraneal espontánea (43,8%), AVC isquémico 14,3%, hemorragia intracraneal posterior a cirugía endovascular por aneurisma 11,4%, paro cardíaco 9%, tumor cerebral 8,1%, hemorragia intracraneal traumática 7,6%, AVC isquémico y hemorrágico 3,3% y otros 2,4% (8).

Secundario a estos procesos se desarrolla edema cerebral que aumenta la presión intracraneal (PIC) de acuerdo a la hipótesis de Monro-Kellie. Este principio establece que la PIC está determinada por el contenido del espacio intracraneal; principalmente 3 componentes: parénquima cerebral, líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre. De tal forma, se tiene: $PIC = V_{\text{cerebro}} + V_{\text{LCR}} + V_{\text{sangre}}$. Al



estar contenidos en un espacio rígido como la bóveda craneana, el aumento de alguno de los componentes debe ser a expensas de algún otro (9).

En los pacientes con MC, el insulto al sistema nervioso central (SNC) es tal, que en consecuencia se produce importante edema cerebral. El desbalance resultante, hace que el volumen del parénquima cerebral aumente al mismo tiempo en que el LCR y el flujo sanguíneo son reducidos. En tales casos el incremento de la PIC continúa al punto de impedir el flujo sanguíneo arterial. La isquemia resultante es la responsable de la necrosis de los tejidos afectados. El daño neuronal resultante deriva de las fases en las que este proceso ocurre. Una primera lesión relacionada con el tejido infartado y otra zona de “penumbra” aledaña en la cual, a medida que la PIC aumenta la isquemia se agrava y más tejido muere (1).

Aún así, es posible que ciertas neuronas del área de penumbra conserven su función. Se ha propuesto que estas neuronas sobrevivientes, casi siempre ubicadas en el tallo cerebral e hipotálamo son filogenéticamente más antiguas y metabólicamente menos demandantes que las neuronas corticales siendo más resistentes a los procesos de isquemia (1).

Este principio es contemplado en las guías de la AAN al indicar que la preservación de la función neuroendocrina (secreción de ADH por la neurohipófisis) puede coexistir con la lesión irreversible en hemisferios cerebrales y el tallo encefálico (12).

El suceso final en esta serie eventos culmina con un aumento tal de la PIC, que se produce un hernia transtentorial (11). La compresión resultante del tallo cerebral termina por

interrumpir completamente su flujo sanguíneo y compromete gravemente los centro vitales del control cardíaco y centros respiratorios (1).

Criterios diagnósticos clínicos y determinación de MC: El diagnóstico de MC se sustenta en 3 parámetros clave, los cuales se detallan a continuación (4, 13, 16):

1. Estado de coma o falta de respuesta: ausencia de respuesta motora cerebral al dolor en todas las extremidades (presión del lecho ungueal y presión supraorbital).

2. Ausencia de reflejos de tronco encefálico: reflejos pupilares, movimientos oculares, sensación y respuesta motora facial y reflejos faríngeos.

3. Apnea: Para poder realizar la prueba de apnea, el paciente debe permanecer en un estado euvolémico, con una temperatura central $\geq 36,5^{\circ}\text{C}$, una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 90 mmHg, PCO_2 normal (PCO_2 arterial ≥ 40 mmHg), PO_2 normal y no estar en bypass cardiopulmonar. Una vez cumplidas estas condiciones se procede a realizar la prueba de apnea:

- Conectar un oxímetro de pulso y desconectar el ventilador.
- Administrar O_2 al 100%, 6L/min a nivel de la tráquea (o colocar una cánula a nivel de la Carina).
- Observar atentamente por movimientos respiratorios (excursión abdominal o torácica con volúmenes tidales adecuados).
- Medición del PO_2 arterial, PCO_2 y pH luego de 8 minutos y reconectar al ventilador.



- Si no se evidencian movimientos respiratorios y el $PCO_2 \geq 60$ mmHg (aumento de ≥ 20 mmHg de PCO_2 sobre el basal) el resultado de la prueba de apnea se considera positiva (apoya el diagnóstico de MC).
- Si se observan movimientos respiratorios, se considera la prueba de apnea como negativa (no apoya el diagnóstico de MC) y se debe repetir el examen.
- Conecte el ventilador si durante la prueba la $PAS \leq 90$ mmHg, la saturación de oxígeno disminuye de forma considerable o se presentan arritmias cardíacas. Inmediatamente se debe obtener una muestra arterial para análisis de gases. Si la $PCO_2 \geq 60$ mmHg o aumenta ≥ 20 mmHg sobre el basal se considera una prueba de apnea positiva (apoya el diagnóstico de MC). Si la $PCO_2 < 60$ mmHg o aumenta de < 20 mmHg sobre el basal la prueba de apnea se considera indeterminada y es necesario realizar otras evaluaciones para la confirmación.

A pesar de los cuidados anteriores, ciertas circunstancias pueden interferir con una adecuada valoración clínica: trauma facial o cervical severo, trastornos metabólicos, anomalías pupilares preexistentes, intoxicaciones, apnea del sueño y enfermedad pulmonar severa con retención crónica de CO_2 . Es posible que bajo estas situaciones se requiera de pruebas confirmatorias que apoyen el diagnóstico. A pesar de lo anterior, la MC continúa definiéndose por parámetros clínicos y el uso de pruebas confirmatorias no es necesario. Estas últimas se relegan como opcionales según el criterio del evaluador y únicamente aconsejables en pacientes en que la valoración convencional no puede realizarse de manera confiable (ver “Pruebas y exámenes confirmatorios”).

Múltiples reportes han documentado pacientes en MC en los que se observa manifestaciones en apariencia contradictorias con el diagnóstico. Algunas de estas ocurrencias pueden explicar por preservación aislada de cierta función cerebral (i.e. secreción de ADH) aunque la mayoría responden a mecanismos indeterminados. Lo cierto es que su presencia es compatible y no descalifica el diagnóstico de MC.

1. Movimientos espontáneos de las extremidades como el signo de Lázaro (flexión bilateral de los brazos hacia el pecho, aducción del hombro y cruce de la manos) (7) diferentes a las posturas de decorticación o descerebración.
2. Movimientos respiratorios sin cambios significativos del volumen tidal.
3. Sudoración, taquicardia o rubor.
4. Presión arterial (PA) normal, o aumento repentino sin uso de fármacos.
5. Ausencia de Diabetes Insípida.
6. Reflejos tendinosos profundos, reflejos abdominales superficiales o respuesta de triple flexión (flexión del tobillo, rodilla y cadera a estímulos en el pie).
7. Reflejo de Babinski.

PRUEBAS Y EXÁMENES CONFIRMATORIOS

La AAN establece que el diagnóstico de MC solo requiere de parámetros clínicos. A pesar de lo anterior muchos centros alrededor del mundo han incorporado el uso de pruebas diagnósticas de forma rutinaria e incluso obligatoria para determinar la MC.



El rol de pruebas diagnósticas se relega como opcional según el criterio del evaluador y únicamente aconsejables por la AAN en pacientes en que la valoración convencional no puede realizarse de manera confiable. Las exámenes de gabinete para el diagnóstico de MC pueden dividirse en dos grandes categorías:

I. Pruebas electrofisiológicas.

II. Pruebas de perfusión cerebral.

Los resultados reportados son variables y sujetos a interpretación de quien los realiza. Existe una constante discusión internacional a fin de determinar la prueba más sensible y específica, por lo que actualmente no se cuenta con un "Gold Standard". De igual forma la mayoría de los hospitales cuentan con logística necesaria para realizar e interpretar electroencefalograma (EEG). Otras técnicas más avanzadas son pruebas de medicina nuclear y angiografías cerebrales. Estos son los estudios considerados como preferidos (20). A continuación se detallan las características de algunos de ellos:

ELECTROENCEFALOGRAMA

un método barato y accesible en la mayoría de los centros médicos, ampliamente utilizado en pacientes con sospecha de MC. Consiste en la colocación de electrodos sobre el cuero cabelludo a fin de determinar la actividad eléctrica en las diferentes partes del cerebro.

El objetivo es poder evidenciar la inactividad electrocerebral (ECI) lo cual es sugestivo de MC. Existe gran variabilidad interobservador. Su uso en la UCI es limitado por la gran cantidad de artefactos que pueden resultar en falsos reportes (4).

POTENCIALES EVOCADOS

Es una prueba de fácil acceso, permite valorar las vías corticales y del tallo por medio de los potenciales somatosensitivos y auditivos. Poseen la ventaja de ser más resistentes a la presencia de sedantes y a la hipotermia comparado con el EEG y permiten una mejor valoración del tallo y estructuras subcorticales(2).

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE PERFUSIÓN:

Es una variante de la angiotomografía convencional. Posee una sensibilidad del 100% comparado con esta última. Esta modalidad de imagen permite demostrar tejido cerebral no viable cuando se demuestra un flujo sanguíneo cerebral <10mL/100g de parénquima cerebral por min (15). A pesar de estas ventajas su uso todavía es reservado a centro de alta tecnología por la poca disponibilidad de estos tomógrafos.

ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL

Es una prueba de fácil acceso, poco costo, y sin exposición a radiación ionizante. Al igual que otras pruebas su agudeza es operador dependiente. El objetivo consiste en evidenciar un paro circulatorio cerebral. Su ventaja sobre métodos como angiografía o medicina nuclear cerebral radica en que es no invasivo y no utiliza medios de contraste que pueden causar obstrucción vascular perjudicial para cualquier función cerebral restante (6).

Regulación costarricense: Actualmente en Costa Rica el concepto legal de MC se define dentro del marco regulatorio de la Ley de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos Humanos (5) No. 9222, vigente desde el año 2014. En ella se establece lo siguiente:



I. Con respecto a la definición de diagnóstico de muerte el artículo 3 Inciso C: Diagnóstico de muerte: como cese irreversible de las funciones circulatorias y respiratorias, cese irreversible de las funciones del cerebro completo, incluyendo las del tronco del encéfalo. Por lo tanto, la muerte puede ser determinada por criterios cardiopulmonares (ausencia de latido cardíaco, ausencia de movimientos respiratorios, ausencia de actividad eléctrica cardíaca efectiva) o por criterios neurológicos (muerte encefálica).

II. Con respecto al diagnóstico y la certificación de la MC el artículo 28: El diagnóstico y la certificación de la muerte encefálica deberán ser reconocidos mediante un examen clínico adecuado tras un período apropiado de observación. Los criterios diagnósticos clínicos, los períodos de observación, así como las pruebas confirmatorias que se requieran, según las circunstancias médicas, serán emitidos por el Ministerio de Salud y de acatamiento obligatorio tanto para el sector público como el privado, y se elaborarán con base en la recomendación del Consejo Nacional de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos.

III. Adicionalmente el artículo 29 establece: El diagnóstico y la certificación de la muerte encefálica serán suscritos por tres médicos del hospital en el que falleció la persona, entre los que debe figurar un neurólogo o neurocirujano y el jefe de la unidad médica donde se encuentre ingresado, o su sustituto. En ningún caso, los médicos que diagnostican y certifican la muerte podrán formar parte del equipo de extracción o trasplante de los órganos que se extraigan.

CONCLUSIONES:

La MC es un diagnóstico médico que por sus características únicas se deben aplicar criterios estrictos antes de llegar a una conclusión final. El proceso de evaluación es complejo y debe ser

realizado por personal capacitado apegándose a las guías clínicas de la AAN. Esta práctica debe realizarse bajo los más altos estándares éticos. La implementación de módulos educativos y el uso de listas de comprobación de requisitos para MC reducirá aún más los casos de mal diagnóstico.

Esta revisión contiene los elementos básicos para proveer a los profesionales de salud de los principales conceptos básicos relacionados a la MC así como el proceso necesario para su determinación. A pesar de requerirse profesionales sanitarios específicos para su diagnóstico, el conocimiento por médicos generales sin duda contribuye a los mejores cuidados de estos pacientes, así como de ofrecer orientación a sus familiares.

A pesar de la amplia evidencia científica con la que se cuenta actualmente; no es posible determinar cuáles pruebas diagnósticas son las más acertadas para el diagnóstico de MC. Múltiples investigaciones futuras aún son necesarias para definir este “Gold Standard”; o porque no la invención de nuevos métodos diagnósticos. Lo anterior refuerza la importancia de un adecuado diagnóstico basado en la clínica. Conforme nuestro entendimiento de los mecanismos causales de esta entidad avance y los tratamientos de soporte intensivo mejoren, será necesario revisar de forma paralela las definiciones de MC a fin de lograr criterios ajustados a la evidencia más reciente. De igual forma, el aparato legal deberá evolucionar para permitir el mejor desempeño del acto médico; lo anterior suscita otro reto a futuro.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

Los autores declaran ningún conflicto de interés.



BIBLIOGRAFÍA

1. Bernat J, Dalle Ave A. Aligning the Criterion and Tests for Brain Death. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*. 2019;28(04):635-641.
2. Dalle Ave A, Bernat J. Inconsistencies Between the Criterion and Tests for Brain Death. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2018;:088506661878426.
3. Goulon M, Babinet P, Simon N. Brain Death or Coma Dépassé. *Care of the Critically Ill Patient*. 1983;:765-771.
4. Koenig M, Kaplan P. Brain death. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;:89-102.
5. Ley de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos Humanos. San José, Costa Rica: Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica; 2014.
6. Li Y, Liu S, Xun F, Liu Z, Huang X. Use of Transcranial Doppler Ultrasound for Diagnosis of Brain Death in Patients with Severe Cerebral Injury. *Medical Science Monitor*. 2016;22:1910-1915.
7. Moon J, Hyun D. Chronic Brain-Dead Patients Who Exhibit Lazarus Sign. *Korean Journal of Neurotrauma*. 2017;13(2):153.
8. Mutlu N, Peker T, Acar S, Koca B, Soyal Ö, Titiz A et al. Brain Deaths and Donors in an Education and Research Hospital. *Transplantation Proceedings*. 2019;51(7):2176-2179.
9. Nordström C, Koskinen L, Olivecrona M. Aspects on the Physiological and Biochemical Foundations of Neurocritical Care. *Frontiers in Neurology*. 2017;8.
10. Practice parameters for determining brain death in adults: (Summary statement). *Neurology*. 1995;45(5):1012-1014.
11. Riveros Gilardi B, Muñoz López J, Hernández Villegas A, Garay Mora J, Rico Rodríguez O, Chávez Appendini R et al. Types of Cerebral Herniation and Their Imaging Features. *RadioGraphics*. 2019;39(6):1598-1610.
12. Russell J, Epstein L, Greer D, Kirschen M, Rubin M, Lewis A. Brain death, the determination of brain death, and member guidance for brain death accommodation requests. *Neurology*. 2019;92(5):228-232.
13. Salih F, Hoffmann O, Brandt S, Masuhr F, Schreiber S, Weissinger F et al. Safety of apnea testing for the diagnosis of brain death: a comprehensive study on neuromonitoring data and blood gas analysis. *European Journal of Neurology*. 2019;26(6):887-892.



14. Sandroni C, D'Arrigo S, Callaway C, Cariou A, Dragancea I, Taccone F et al. The rate of brain death and organ donation in patients resuscitated from cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(11):1661-1671.
15. Sawicki M, Sołek-Pastuszka J, Chamier-Ciemińska K, Walecka A, Walecki J, Bohatyrewicz R. Computed Tomography Perfusion is a Useful Adjunct to Computed Tomography Angiography in the Diagnosis of Brain Death. *Clinical Neuroradiology*. 2017;29(1):101-108.
16. Schiff N, Fins J. Brain death and disorders of consciousness. *Current Biology*. 2016;26(13):R572-R576.
17. Sheehy E, Conrad S, Brigham L, Luskin R, Weber P, Eakin M et al. Estimating the Number of Potential Organ Donors in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 2020.
18. van Veen E, van der Jagt M, Clossen M, Maas A, de Beaufort I, Menon D et al. Brain death and postmortem organ donation: report of a questionnaire from the CENTER-TBI study. *Critical Care*. 2018;22(1).
19. Wahlster S, Wijdicks E, Patel P, Greer D, Hemphill J, Carone M et al. Brain death declaration: Practices and perceptions worldwide. *Neurology*. 2015;84(18):1870-1879.
20. Wijdicks E, Varelas P, Gronseth G, Greer D. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74(23):1911-1918.



Diabetes mellitus tipo I: retos para alcan-

Diabetes Mellitus Type I: Challenges to achieve an optimal glycemic control.

Pág. 84,95

Recibido: 04-05-2020

Aceptado: 21-06-2020

Dra. Carolina Mejía Arens¹

Dra. Nathalia Sandí Ovares²

Dra. Natalia Salazar Campos³

1. Médico General, Área de Salud Zapote Catedral, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica.
2. Médico General, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica.
3. Médico General, Área de Salud Coronado, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica.

RESUMEN

La diabetes *mellitus* tipo 1, se considera una enfermedad altamente prevalente en la población pediátrica, tiene una etiología autoinmune compleja, que se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, lo que conlleva a una deficiente producción de insulina, que se manifiesta clínicamente como hiperglicemia. El diagnóstico se realiza en base al cuadro clínico y hallazgos de laboratorio. El pilar de tratamiento para alcanzar un control glicémico óptimo es un esquema intensivo con insulina en dosis múltiples. A pesar de esto la mayoría de pacientes mantienen un control subóptimo de la glicemia, lo que ha llevado a investigar e identificar los posibles factores implicados en el control subóptimo de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Diabetes *mellitus* tipo1, etiología, metas, insulina, hiperglucemia, cetosis.

SUMMARY

Type 1 diabetes *mellitus* is a disease, being a highly prevalent disease in the pediatric population, of complex autoimmune etiology, characterized by destruction of pancreatic beta cells in genetically predisposed individuals and the consequent deficiency in insulin production and hyperglycemia. The diagnosis is based on clinical features and laboratory findings. The key element of treatment for optimal glycemic control is an intensive multiple-dose insulin regimen. Despite this, most patients have suboptimal glycemic control, which has led to



the investigation and identification of possible factors involved in suboptimal control of the disease.

KEY WORDS

Diabetes *mellitus*, type1, etiology, goals, insulin, hyperglycemia, ketosis.

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* tipo 1, también llamada diabetes insulino dependiente, es una enfermedad de etiología autoinmune, que produce alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos (1).

Se caracteriza por la destrucción autoinmune de células beta pancreáticas en individuos genéticamente predispuestos, alcanzando una deficiencia absoluta en la producción de insulina y el consecuente estado de hiperglicemia que progresa rápidamente a cetoacidosis y muerte si no es tratada con insulina (2, 3).

La diabetes tipo 1 sigue siendo la forma más común de diabetes *mellitus* en la población pediátrica y adolescente, al ser una enfermedad altamente prevalente en esta población, obliga a los padres o cuidadores, a ser los responsables de administrar la terapia, lo cual constituye un reto para éstos y ha llevado a la implementación de nuevas tecnologías que faciliten su aplicación (4, 5, 6).

Se han creado diversos agentes terapéuticos, como análogos de insulina recombinante, las bombas de insulina y los dispositivos nuevos para el monitoreo en el hogar, así como la investigación de terapias no insulínicas, vía oral, con el objetivo de facilitar el control de la glicemia. Sin embargo, a pesar de esto, la enfermedad

mantiene un control sub óptimo y persiste cierto grado de hiperglucemia en prácticamente todos los pacientes (7, 8, 9).

El objetivo de este artículo es describir los principales problemas implicados como posibles responsables del control subóptimo de la enfermedad, ya que representan el principal reto a corregir para alcanzar un manejo terapéutico óptimo, que permita disminuir los efectos deletéreos en la salud, asociados a la persistencia de hiperglucemia a largo plazo.

MÉTODO

Para elaborar este artículo, se revisaron diferentes fuentes bibliográficas, tanto en inglés como en español, consultadas de las bases de datos de PubMed, ScienceDirect y Scielo. Los artículos seleccionados son en su mayoría revisiones sistemáticas, artículos científicos y guías de manejo actualizadas de diabetes *mellitus* tipo 1 en pediatría. Se eligen los 20 artículos de alto contenido científico, enfocados en el tratamiento y manejo de la enfermedad. Debido a la alta prevalencia de la DM1 en la infancia, se descartaron artículos que se basan en Diabetes *Mellitus* en la población adulta.

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) es una enfermedad con alta prevalencia que afecta a un número significativo de la población mundial, solo en Estados Unidos uno de cada 400 jóvenes son diagnosticados y de estos, al menos un 15-20 % son menores de cinco años (4). La incidencia anual ha ido en aumento entre un dos y un tres por ciento, desde el 2001 al 2015. Con mayor incidencia entre los menores de 15 años y especialmente, en menores de cinco años (1, 5).



Datos recientes revelan que muchos presentan cetoacidosis diabética (CAD) al momento del diagnóstico y mantienen un autocontrol subóptimo de la glicemia (4). De hecho, solo el 23 % de los niños de dos a cinco años cumplen las metas de glicemia establecidas por la Asociación Americana de Diabetes ($HbA1C < 7,5 \%$). Sin una nueva estrategia que permita alcanzar las metas terapéuticas, se espera que aumenten las complicaciones a largo plazo, producto del inadecuado control sobre la glicemia en esta población (10).

ETIOLOGÍA

La DM1 es una enfermedad desencadenada por mecanismos autoinmunes, asociados en su inicio o progresión a factores ambientales y genéticos, los cuáles serán descritos a continuación

ETIOLOGÍA INMUNOLÓGICA

La diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) es una enfermedad de origen autoinmune que afecta las funciones tanto endocrinas como exocrinas del páncreas (7), donde las células presentadoras de antígeno (APC) presentan antígenos de células beta pancreáticas al sistema inmune desencadenando una respuesta inmunológica aguda, que normalmente es frenada por mecanismos de autotolerancia, pero en caso de la DM1, estos son deficientes, por lo que conducen a una respuesta inmunológica crónica que, finalmente, lleva a la destrucción de las células beta y la consecuente ausencia de secreción endógena de insulina (6,11). La falla en los mecanismos de autotolerancia se ha asociado desde el punto de vista genético a polimorfismos en el gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora 22 (PTPN22) que codifica la tirosina fosfatasa (LYP) específica de linfocitos, un regulador negativo de la respuesta

inmune (6). Este proceso se explica en el Modelo de Eisenbarth que describe el curso natural de la enfermedad, donde el evento autoinmune inicial precipitante provoca la pérdida de masa y función en las células beta. Este inicio de la autoinmunidad puede ser cuantificado por la presencia de autoanticuerpos, sin embargo, la caída de la función de las células β no se correlaciona directamente con la disminución de la masa de las células β , ya que en algunos casos es posible detectar péptido C residual en personas con DM1 de larga duración.

Las alteraciones en la glicemia ocurren incluso antes del diagnóstico clínico, ya que en muchos casos pasan desapercibidas, hasta el momento del debut diabético. Se ha cuantificado el efecto del medio ambiente en el desarrollo y progresión de DM1 y se ha descrito que este puede afectar en cualquier momento durante todo el curso de la enfermedad (1,5).

En cuanto a la alteración de la función exocrina del páncreas, al disminuir las hormonas de los islotes, que tienen función reguladora sobre el tejido exocrino, pueden afectar la síntesis provocando insuficiencia exocrina, se han descrito reportes hasta en un 40% de los pacientes con DM1, de síntomas gastrointestinales como náuseas, distensión abdominal, diarrea, esteatorrea y pérdida de peso, por lo que se ha planteado que podrían asociarse a deficiencias de la función pancreática exocrina (PEI) y se sugiere investigar su presencia en caso de síntomas clínicos o control glucémico deficiente a pesar de una dieta adecuada, y adecuada adherencia al tratamiento (12).

ETIOLOGÍA GENÉTICA

El tamizaje genético es una opción clave en la identificación y diagnóstico temprano de la



enfermedad, incluso antes del momento de la presentación clínica (2).

La DM1 tiene herencia poligénica, por lo que es posible estimar el riesgo de padecer la enfermedad para seleccionar las poblaciones por tamizar. Según la presencia de antecedentes heredo familiares, en el caso de gemelos concordantes, el riesgo de padecer DM1 si uno de los gemelos la padece es de un 30-70%, el riesgo de padecerla teniendo un hermano con DM1 es de un seis a un siete por ciento y con un progenitor con DM1, es de un uno a un nueve por ciento. Además, existe un patrón de comportamiento de acuerdo con el sexo, ya que es ligeramente más común en hombres y niños (5).

El mayor riesgo de desarrollar DM1 asociado a HLA se debe a la inestabilidad en la expansión en los genes que se encuentran en los loci que codifican DR y DQ de clase II, los cuales tienden a que alelos específicos en dos loci se encuentren juntos más frecuentemente de lo esperado (2). Se han descrito dos haplotipos HLA de clase 2, principalmente, implicados en la presentación del antígeno HLA DRB1 * 0301-DQA1 * 0501-DQ * B10201 (DR3) y HLA DRB1 * 0401-DQA1 * 0301-DQB1 * 0301 (DR4-DQ8); en un 50% de los pacientes con enfermedad hereditaria y son prevalentes en personas blancas (5).

En estudios europeos, en población de alto riesgo, se ha determinado un buen valor predictivo para los alelos HLA de mayor riesgo, en combinación con SNP seleccionados [119e121]. Con solo cuatro SNP, dos que etiquetan HLA (DR3 y DR4) y uno en cada uno de los genes de insulina y CTLA4, se alcanza un alto valor predictivo clínicamente relevante para predecir mayor riesgo de padecer DM1(2).

FACTORES AMBIENTALES

PRICIPALES FACTORES DESCRITOS(5,6,11)

- **Obesidad:** factor principalmente asociado, ya que se ha demostrado que el aumento de la masa de tejido adiposo causa resistencia a la insulina.
- **Alteración en la microbiota intestinal:** una disminución en esta puede desencadenar la activación de mecanismos autoinmunes en el tracto gastrointestinal.
- **Factores dietéticos:** se ha asociado al desarrollo de la enfermedad la introducción de alimentos que contienen gluten en menores de tres meses, así como la introducción temprana de fruta en la alimentación y el consumo excesivo de lácteos, por una reacción cruzada entre la insulina bovina y la humana.
- **Vitamina D:** en contraste con los factores anteriormente descritos, se ha demostrado que un nivel adecuado de vitamina D disminuye el riesgo de diabetes, ya que el agonista del receptor de vitamina D (VDR) induce a las células T reguladoras (Treg) estimulando la tolerancia inmunológica.
- **Virus entéricos:** se han implicado las infecciones persistentes por enterovirus, rotavirus, citomegalovirus, virus de las paperas, de la rubéola, virus de Ljungan y retrovirus en la patogénesis y progresión de la DM1. Por su similitud estructural a los antígenos de las células beta, ciertas estructuras de éstos virus logran inducir la destrucción de células beta mediante mecanismos directos, citolíticos y activación indirecta autoinmune.



PRESENTACIÓN CLÍNICA

Aunque clásicamente la DM1 se clasifica como una diabetes juvenil, esta podría ocurrir a cualquier edad, incluso un 50% de los casos se presentan en edad adulta, lo cual dificulta el diagnóstico, ya que inicialmente reciben el diagnóstico erróneo de DM2. Los síntomas de presentación más comunes en niños son los síntomas clásicos, la triada poliuria, polidipsia, y pérdida de peso, sin embargo, en muchos casos pasan desapercibidos y al menos un tercio de los casos se presenta inicialmente como cetoacidosis diabética. (1,5).

CRITERIOS DIAGNÓSTICO

Para realizar el adecuado diagnóstico, debe cumplir al menos un criterio de los siguientes: (1, 5,13).

- Glicemia en ayunas >126 mg/dL
- Glicemia al azar en >200 mg/dL asociado a síntomas o un resultado anormal en la prueba de tolerancia oral con carga de glucosa.
- Glicemia al azar en >200 mg/dL (alterada) en al menos dos ocasiones, en ausencia de síntomas.

El diagnóstico también puede realizarse mediante valores de hemoglobina glicosilada HbA1c > 6,5 %, sin embargo, como la progresión de los trastornos en la regulación de la glicemia puede ser acelerada en DM1, la HbA1c es menos sensible comparada con la glicemia en ayunas o la curva de tolerancia a la glucosa (1, 5,13).

Cabe destacar que ninguna característica clínica puede distinguir perfectamente entre la

DM1 y la no tipo 1 al momento del diagnóstico, por lo que la clasificación depende de los factores de riesgo y características clínicas, como el índice de masa corporal (IMC) y la presencia de biomarcadores (autoanticuerpos pancreáticos). Siendo estos últimos los más útiles en el diagnóstico diferencial con otros tipos de diabetes *mellitus*, ya que en >90% de los diagnósticos recientes de DM1, existe presencia de anticuerpos cuantificables contra proteínas específicas de células-β, incluyendo insulina, glutamato descarboxilasa, antígeno del islote, transportador de Zn y tetraspanin-7 (5).

En estudios de cohorte, con individuos con alto riesgo genético para DM1, se ha observado una incidencia pico en el desarrollo de autoanticuerpos antes de los dos años. Los portadores de un solo autoanticuerpo no necesariamente progresan a DM1, pero la seroconversión a dos o más autoanticuerpos séricos se asocia a un riesgo del 84% de padecer DM1 clínica a la edad de 18 años. La concentración de péptido C se puede utilizar como marcador de la deficiencia de insulina endógena severa, además, se puede utilizar para guiar la clasificación y el tratamiento (1,5).

METAS DE TRATAMIENTO

La International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) recomienda para un control glicémico óptimo un nivel de HbA1c < 7,5 %, siempre y cuando se garantice un control seguro sin hipoglicemia. Estudios publicados por el ISPAD 2018 demuestran que la monitorización frecuente de la glucosa junto con el ajuste óptimo de la insulina, según la ingesta de carbohidratos y el ejercicio, son necesarios para lograr y mantener este control metabólico óptimo (4,13).



Diversos estudios demuestran que alcanzar y mantener glicemias cercanas a las observadas en personas sin diabetes reduce las complicaciones micro y macro vasculares en DM1, para alcanzar estas metas, se recomienda la monitorización de HbA1c de cuatro a seis veces al año en niños pequeños y de tres a cuatro veces en niños mayores (4, 7,13).

El desafío en el manejo adecuado de los niveles de glicemia, a pesar de contar con medicamentos aprobados por la agencia responsable de la regulación de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos, FDA (Food and Drug Administration: Administración de Alimentos y Medicamentos) para el manejo, se ha atribuido a diversas causas, como que, durante la primera infancia, son los padres quienes están a cargo de realizar tareas complejas de manejo, como administración de insulina, cálculos de dosis, control de glicemia y planificación de comidas. Sumado a esto, existen variaciones fisiológicas en las necesidades de insulina, variaciones en el grado de sensibilidad a la insulina, variaciones en el grado de desarrollo cognitivo, conductual y social de los niños pequeños, así como escasez de recursos en algunos casos. Todas estas variantes representan verdaderos obstáculos para mantener un adecuado monitoreo y control óptimo de la glicemia (4,10).

Un aspecto poco estudiado, en cuanto a los retos en el manejo de la DM1, es la angustia de los padres o cuidadores ante las crisis de hipoglicemia; estos sentimientos pueden llevar a comportamientos como el sobretratamiento de la hipoglicemia, la administración de insulina por debajo de la dosis recomendada, para mantener un nivel de glucosa en sangre superior al recomendado o iniciar el tratamiento de la hipoglicemia cuando los niveles de glucosa están por encima del rango de hipoglicemia (70

mg / dl) (10). Por lo que Berget et al.,(10) en su estudio proponen intervenciones conductuales y educación para los padres, ya que estas intervenciones tienen el potencial de reducir el miedo a la hipoglicemia, con el fin de alcanzar un control de la glicemia más satisfactorio.

En adolescentes con DM1, es necesario, además, cambiar gradualmente las tareas de inyección de insulina y monitoreo de glicemia de sus padres a ellos mismos. Su adaptación a este cambio es crucial en su bienestar a largo plazo y se ha demostrado una mejor calidad de vida si desarrollan independencia y autoeficacia en estas tareas. La Escala de autocontrol de la diabetes percibida (PDSMS) se utiliza para medir la confianza de los pacientes en el manejo adecuado de su control glucémico (autoeficacia). PDSMS demostró que una mejor autoeficacia (puntajes más altos) se asocia con un mejor control glucémico (nivel de HbA1c más bajo) (14).

Aunque la Asociación Estadounidense de Diabetes ha recomendado un estándar menos estricto (< 7,5%) para adolescentes y adultos jóvenes de 13 a 19 años, ha enfatizado que una meta de <7% es razonable si se puede lograr sin hipoglicemia (14). Ante este reto, se ha planteado combinar la terapia con educación y orientación intensiva a los padres y cuidadores, que les brinde herramientas para no solo detectar las variaciones en los niveles de glicemia a lo largo del día, sino también prepararlos para realizar ajustes adecuados de dosis según la necesidad (4).

La monitorización continua de glucosa (MCG) es importante debido a su capacidad para mostrar la variabilidad de la glucemia y la hipoglicemia no reconocida, permitiendo una mayor precisión y flexibilidad en la dosificación de insulina y



detección rápida de fluctuaciones de glucosa, así como las opciones predictivas para el control metabólico a largo plazo, se recomienda su uso en todos los pacientes con DM1 al menos una vez al año. Además, al permitir la detección de grandes fluctuaciones en la glucemia, puede utilizarse como ayuda en la corrección adecuada de la terapia. Sin embargo, el problema sigue siendo la gran cantidad de inyecciones y la saturación del sitio de aplicación, lo que complica la regulación de la diabetes y reduce la calidad de vida (8, 9, 10).

OPCIONES DE TRAMIENTO

TRATAMIENTOS INSULÍNICOS

La insulina sigue siendo el pilar de la terapia, la insulina NPH (protamina neutra de Hagedorn) se utiliza con más frecuencia en menores de cinco años, en combinación con análogos rápidos postprandiales y en menor frecuencia, insulina regular preprandial; esta produce una HbA1c más favorable, pero con mayor riesgo de hipoglicemia. Según ISPAD 2018, el uso de análogos de acción prolongada en comparación con NPH ha mostrado una reducción en la hipoglicemia, pero no en la HbA1c (4,13).

Se ha sugerido como ideal el tratamiento intensivo con insulina, en regímenes de dosis múltiples logra alcanzar el control glicémico óptimo y retrasar la aparición y progresión de la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética en pacientes con DM1, por lo que los nuevos análogos de insulina con diferentes inicios y duraciones de acción permiten esquemas de dosificación que se basan en aplicar una insulina basal para control nocturno (que cubre los periodos entre comidas) y varias dosis en bolo de análogos de insulina de acción rápida para

cubrir las cargas de carbohidratos postprandiales y para tratar la hiperglucemia (7, 14, 15).

En el caso de las nuevas insulinas, se ha demostrado que Aspart ultrarrápida presenta propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, similares en sujetos de edad avanzada y jóvenes con DM1, por lo que son útiles para mejorar el control de glucosa posprandial. Presentan un inicio más rápido y mayor efecto en reducción temprana de la glucosa, imitando mejor la liberación fisiológica de insulina postprandial y proporcionando una mejor cobertura a la hora de comer (14,15,16).

El uso adecuado de insulina requiere ajustes de dosis frecuentes según la cantidad de carbohidratos ingeridos, la actividad física y la enfermedad o el estrés, de manera que no afecte el desarrollo adecuado del niño en crecimiento, por lo tanto, el automonitoreo de la glicemia resulta beneficioso, solo si los padres o cuidadores están capacitados para reaccionar adecuadamente a los niveles de glicemia (7).

Para disminuir la dificultad en la aplicación de las terapias inyectadas, se crean nuevos dispositivos como la bomba de insulina (IP), sumamente útil y altamente sofisticada, que permite el suministro subcutáneo continuo de insulina de forma más similar a su secreción fisiológica, eliminando la necesidad de utilizar inyecciones. Debido a la buena regulación a largo plazo en pacientes pediátricos y la eliminación de inyecciones, el uso de bombas de insulina en niños y jóvenes en el mundo está en notable expansión. Los cambios en el flujo basal, así como el número deseado de dosis de bolo aplicadas a un niño no inyectado, permiten un monitoreo más adecuado de los requerimientos diarios variables de insulina y, por lo tanto, un



control glucémico más estable (8, 9).

La introducción de agentes terapéuticos modernos como los análogos de insulina y la bomba de insulina (IP) ha contribuido a mejorar el control metabólico de la DM1, alcanzando niveles de HbA1c hasta en un 0,4 a 0,6% menores, sin una mayor incidencia de hipoglucemia. Otros dispositivos como el PEN (lápiz de insulina), que son dispositivos con agujas de menor tamaño, con cartuchos reemplazables, se han creado con la premisa de facilitar la aplicación de insulina inyectada, en estos se ha observado una disminución en frecuencia de hipoglicemias severas, sin embargo, su efecto en la frecuencia de hipoglucemia en general, en pacientes con IP y PEN, no está clara (1, 8, 9).

TRATAMIENTOS NO INSULÍNICOS

•**Pramlintide:** el único tratamiento complementario oral no insulínico aprobado para control glicémico en pacientes con DM1. Otros hipoglicemiantes orales se utilizan de forma off label, como metformina, tiazolidinedionas, análogos de amilina, inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), agentes basados en incretina como agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (11), sin embargo, menos del diez por ciento de los pacientes usa estos medicamentos. También está aprobada la terapia con glucagón para DM1, pero solo se ha comercializado como botiquín de emergencia para hipoglucemia grave que provoca convulsiones o pérdida del conocimiento (7).

•**Metformina:** posee efectos pleiotrópicos, en la práctica clínica, se utiliza principalmente para disminuir la resistencia a la insulina. Sin embargo, se han reportado otros mecanismos

de acción interesantes, incluido su efecto protector sobre las células β y prevención de complicaciones cardiovasculares (11).

•**Inhibidores de SGLT-2:** bloquean la reabsorción de glucosa en los túbulos renales, aumentando la excreción urinaria, mejoran el metabolismo de la glucosa, tienen un efecto positivo sobre el perfil lipídico y protección y regeneración de las células β en DM 1. Algunos datos indican un papel potencial en la protección de las funciones renales, reducción de peso y presión arterial (11, 17).

•**Amilina (polipéptidoamiloide de islotes IAPP):** es una hormona anorexígena, que participa en la regulación de la secreción de insulina y glucagón, en DM1, existe un déficit de esta, lo que propicia mayor riesgo de hipoglucemia grave posterior a la insulina. Se ha visto que la terapia de infusión continua subcutánea de insulina con adición de pramlintida disminuye los niveles de HbA1c, masa corporal y necesidades de insulina (6).

•**Agentes basados en incretinas:** incluyen a los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), cuyo mecanismo de acción final es aumentar la secreción de GLP-1, que actúa estimulando la secreción de insulina, bloquea la producción de glucagón e inhibe la apoptosis de las células β pancreáticas (11, 17).

NUEVAS TERAPIAS

Ha medida que ha avanzado la ciencia, se han logrado desarrollar nuevas terapias, tales como:

•**Alotrasplante de islotes:** se utilizan como alternativa terapéutica en pacientes con DM1 de difícil control, existen varios tipos de procedimientos, el trasplante de islotes solo, el trasplante de islote después de riñón y trasplante



simultáneo de islote-riñón. Estos dos últimos se consideran en pacientes con insuficiencia renal (uremia). El trasplante de islote después de riñón tiene la ventaja de que ya los pacientes están inmunosupresos de por vida (18). Existen pocos estudios, con evidencia limitada, los cuales demuestran que, en pacientes con DM1 con y sin enfermedad renal, mejora el control glucémico y las complicaciones diabéticas, a pesar de que los eventos adversos aumentan en comparación con la terapia intensiva con insulina. La principal limitante para su uso es la escasez de donantes (19, 20).

- **Células madre mesenquimales (BM-MSC):** son células adultas multipotentes derivadas de médula ósea, hígado o tejido adiposo, las cuales tienen el potencial de diferenciarse en células productoras de insulina (IPC). Presentan varias ventajas respecto a las células madre embrionarias, por su alta capacidad de diferenciación, mayor estabilidad cromosómica, menor tendencia a formar neoplasmas en el receptor y no presentan problemas de inmunocompatibilidad porque tienen baja expresión HLA-I y no expresan HLA-II, tienen un bajo riesgo de rechazo alógeno y de enfermedad de injerto contra huésped. En estudios en ratas diabéticas, se logró documentar regeneración de páncreas endocrino (aumento en el tamaño y número de células en los islotes) después del trasplante de células productoras de insulina (IPC) (18, 20).

COMPLICACIONES DIABÉTICAS

Las complicaciones macrovasculares incluyen enfermedades de grandes vasos sanguíneos, como enfermedad coronaria, cerebrovascular y vascular periférica, causadas principalmente por aterosclerosis y trombosis (6). La nefropatía diabética tiene el potencial de aumentar progresivamente el riesgo de otras complicaciones macrovasculares; pero

la enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad prematura y su riesgo no disminuye de forma tan significativa con un control intensivo (5).

El daño a los vasos pequeños (capilares) debido a la hiperglicemia puede causar complicaciones microvasculares en los tejidos donde la absorción de glucosa es independiente de la insulina, como en las neuronas, riñones y retina. Presentándose retinopatía diabética, ocasionada por daños en mácula o retina que pueden causar problemas visuales y ceguera, la neuropatía diabética, por lesiones en nervios periféricos, incluidas las neuronas sensoriales, autónomas y motoras, así como la nefropatía diabética complicación que se detecta en aproximadamente un 30 a 40 % de los diabéticos tipo 1 y se caracteriza por la pérdida de la tasa de filtración glomerular, albuminuria (> 300 mg/día) y el daño a los glomérulos (6).

La hipoglicemia y la cetoacidosis diabética (CAD) son complicaciones agudas bastante frecuentes y potencialmente mortales. Los eventos hipoglicémicos graves incluyen aquellos que requieren asistencia terapéutica de otra persona, pérdida de la conciencia o convulsiones y se asocian a efectos adversos crónicos y agudos en la función cognitiva, que incluyen disminución de la función cognitiva, atención y percepción visual, además, se asocian a un cuatro a diez por ciento de las muertes relacionadas con DM1 (3,5).

La CAD se define como la presencia de hiperglucemia (glucemia >200mg/dL), pH <7,3 o bicarbonato <15mmol/L, cetonemia y cetonuria. Los signos clínicos incluyen deshidratación, taquicardia, taquipnea, aliento a acetona, náuseas, vómitos, confusión, somnolencia y disminución del nivel de conciencia. Es una complicación frecuente, por lo que resulta vital diagnosticarla a tiempo e incluso prevenirla.



Entre los factores de riesgo para CAD se encuentran pacientes de reciente diagnóstico en especial <2 años, diagnóstico tardío, bajo nivel socioeconómico y países con baja prevalencia de DM1 (3,13).

Los niños pequeños con diabetes de inicio temprano se presentan con mayor frecuencia con CAD (más de dos tercios) y los que presentan hiperglucemia presentan previo al diagnóstico síntomas clásicos evidentes y útiles en el reconocimiento y diagnóstico temprano (1,4).

La causa más común de reingreso hospitalario después del diagnóstico es la CAD o hiperglucemia. Estas se deben principalmente a la omisión de dosis de insulina, control metabólico deficiente, episodios previos de CAD, gastroenteritis con vómitos persistentes e incapacidad para mantener la hidratación, trastornos psiquiátricos, circunstancias sociales y familiares desafiantes, época puberal y preadolescentes, acceso limitado a servicios médicos, así como fallas en la terapia con bomba de insulina (3,4).

Otra de las complicaciones más frecuentes incluye el estado hiperosmolar (EHH), cuyos criterios diagnósticos incluyen: glicemia >600mg/dL, pH > 7,30, bicarbonato > 15mmol/L, cetonuria, osmolaridad sérica >320mOsm/kg, alteración del estado de conciencia o convulsiones (3). La hipoglucemia grave repetida, especialmente en niños pequeños, puede causar secuelas como trastornos psicomotores permanentes del desarrollo (8).

CONCLUSIONES

En la revisión bibliográfica realizada se logran identificar como principales retos a mejorar en el abordaje terapéutico para alcanzar un control óptimo de la glicemia en diabetes *mellitus* de

tipo I, la detección tardía de la enfermedad, los factores psicosociales de los padres o cuidadores que dificultan en la aplicación de tratamientos intensivos con insulina, tales como el miedo a la hipoglucemia, o la carencia de educación suficiente para realizar un ajuste de dosis según las necesidades específicas, y la inexistencia de un tratamiento modificador del curso natural de la enfermedad.

El tamizaje mediante pruebas genéticas y serologías inmunes en poblaciones de riesgo, es una herramienta cada vez más disponible para la detección temprana de la enfermedad. Se propone realizar intervenciones conductuales, y de capacitación a los padres, para que consigan llevar a cabo un adecuado monitoreo de la glicemia y puedan responder apropiadamente a los cambios en esta, con ajustes de dosis de insulina, según la necesidad. Los intentos por mejorar el control glicémico requieren realizar una adecuada transición de padres a hijos, de las tareas de inyección de insulina y monitoreo de glicemia durante la adolescencia, reforzando la confianza y autoeficacia en el individuo afectado.

Las nuevas terapias como adyuvantes orales, el uso de bombas de monitoreo continuo de glucosa y los lápices de insulina de aplicación subcutánea, constituyen una estrategia vital para el tratamiento, ya que disminuyen número de inyecciones necesarias, el dolor asociado a la aplicación del tratamiento y la saturación del sitio de aplicación.

El campo de investigación a futuro está dirigido a buscar nuevas terapias que permitan regenerar la función de las células b del páncreas, para cambiar el curso natural de la enfermedad, como es el caso del trasplante de células beta y el uso de células madre.



BIBLIOGRAFÍA

1. Cooke D.W and Plotnick L. (2008). Type 1 Diabetes *Mellitus* in Pediatrics. *Pediatr. Rev*, 29;374-385.
2. Noble JA. (2015). Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*; 64: 101-112.
3. Wolfsdorf, JI. Allgrove, J. Craig, ME. Edge J, Glaser N, Jain V, et.al. (2014). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*.15(S20): 154-179.
4. Mamdouh Hassan M, Arafa N, Abdou M, Hussein O. (2020) Characteristics of diabetes diagnosis and control in toddlers and preschoolers from families with limited resources: A single center experience. *Diabetes research and clinical practice*.159:107966.
5. DiMeglio LA., Evans-Molina. C, Oram, RA. (2018). Type 1 diabetes. *The Lancet*. 391(10138): 2449-2462.
6. Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, Hajizadeh-Saffar E, Farhadi A, Shapiro AMJ, et al. (2018). Type 1 Diabetes *Mellitus*: Cellular and Molecular Pathophysiology at A Glance. *Cell J*. 20(3): 294–301.
7. Beck JK, Cogen FR. (2015). Outpatient Management of Pediatric Type 1 Diabetes. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 20(5): 344-357.
8. Hasanbegovic S, Obarcanin E, Hasanbegovic E, Begic N. (2017). Impact of Insulin Delivery Method on Hypoglycemia Incidence in Pediatric Type 1 Diabetes *Mellitus* Patients. *MedArch*. 71(6): 391–395.
9. Langendam M, Luijf Y, Hooft L, DeVries J, Mudde A, Scholten R. (2012). Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes *mellitus*. *Cochrane Database Syst Rev*. 18(1): 1-143.
10. Berget C, Driscoll K, Lagges A, Lange S, DiMeglio L, Hannon T, et al. (2019). Optimizing the use of continuous glucose monitoring in young children with type 1 diabetes with an adaptive study design and multiple randomizations, for the Toddler Diabetes Technology Study Group. *Contemporary Clinical Trials*. 82: 60-65.
11. Otto-Buczowska E, Jainta N. (2018). Pharmacological Treatment in Diabetes *Mellitus* Type 1 – Insulin and What Else?. *Int J EndocrinolMetab*. 16(1): e13008.



12. Zsori G, D Illes D, Terzin V, Ivany E, Czako L. (2018). Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes *mellitus*: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatology*. 18(5): 559-565.
13. Codner E, Acerini CL, Craig ME, Hofer SE, Maahs DM. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: What is new in diabetes care? *Pediatric Diabetes*.19(S27): 5-6.
14. Chih AH, Jan CF, Shu SG, Lue BH. (2010). Self-efficacy Affects Blood Sugar Control Among Adolescents With Type I Diabetes *Mellitus*. *Journal of the Formosan Medical Association*. 109(7): 503-510.
15. Bolli G. (2007). The benefits of insulin analogues in intensive treatment of type 1 diabetes *mellitus*. *Av Diabetol*. 23 (5):326-332.
16. Heise T, Ho ðvelmann U, Zijlstra E, Stender-Petersen K, Jacobsen JB, Haahr H. (2017). A Comparison of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties Between Faster-Acting Insulin Aspart and Insulin Aspart in Elderly Subjects with Type 1 Diabetes *Mellitus*. *Drugs Aging*. *DrugsAging*. 34: 29–38.
17. Garg V. (2011). Noninsulin pharmacological management of type 1 diabetes *mellitus*. *Indian J Endocr Metab*.15:S5-11.
18. Domouky AM, Hegab AS, Al-Shahat A, Raafat N. (2017). Mesenchymal stem cells and differentiated insulin producing cells are new horizons for pancreatic regeneration in type I diabetes *mellitus*. *International Journal of Biochemistry & CellBiology*. 87: 77-85.
19. Health Quality Ontario. (2015). Pancreas islet transplantation for patients with type 1 diabetes *mellitus*: a clinical evidence review. *OntHealthTechnolAssess Ser*.15(16): 1–84.
20. Amer MG, Embaby AS, Karam RA, Amer MG. (2018). Role of adipose tissue derived stem cells differentiated into insulin producing cells in the treatment of type I diabetes *mellitus*. *Gene*. 654: 87-94.



Enfermedad de Ménière en adultos.

Meniere's Disease in Adults.

Pág. 96,105

Recibido: 04-05-2020

Aceptado: 21-06-2020

Dra. Sabrina Acosta Egea¹

Dra. Marisabel Echeverría Miranda²

Dr. Esteban Salas Salas³

1,2. Médico General . Trabajador independiente, San José, Costa Rica.

3. Médico General, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Caja Costarricense del Seguro Social. San José, Costa Rica.

RESUMEN

La enfermedad de Ménière es una patología crónica del oído interno que se caracteriza por episodios de vértigo espontáneo y recurrente, pérdida auditiva unilateral neurosensorial, tinnitus y plenitud ótica. Actualmente la causa de la enfermedad de Ménière es desconocida, se considera de origen multifactorial y el diagnóstico se basa en la presencia de vértigo episódico asociado a una pérdida auditiva neurosensorial. Las pruebas vestibulares miden el funcionamiento del oído interno, establecen un pronóstico y un tratamiento pero no son necesarias para realizar el diagnóstico. El manejo consiste en cambios en el estilo de vida, tratamiento médico y cirugía, todos estos con el fin de reducir la frecuencia y severidad de los síntomas y limitar la progresión de la pérdida auditiva.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Ménière; Vértigo; Pérdida Auditiva

ABSTRACT

Meniere's Disease is a chronic illness of the inner ear characterized by episodic spontaneous and recurrent vertigo's, unilateral sensorineural hearing loss, tinnitus and aural pressure. Currently, the cause of Meniere's Disease is unknown, it is considered to be multifactorial and it's diagnosis is based on the presence of episodic vertigo associated to sensorineural hearing loss. Vestibular tests monitor the functionality of the inner ear, establish a prognosis and a treatment but are not necessary for diagnosis. Current management consists on life style changes, pharmacologic and surgical treatment. All of this in order to reduce the frequency and severity of symptoms and limit hearing loss progression.



KEY WORDS

Meniere Disease; Vertigo; Hearing Loss

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Ménière se define como una enfermedad crónica del oído interno que se caracteriza por presentar episodios de vértigo espontáneo y recurrente, pérdida auditiva unilateral neurosensorial fluctuante, tinnitus y plenitud ótica (1,2). Cuando este grupo de síntomas no se puede atribuir a una causa específica, se considera como idiopático y se le denomina enfermedad de Ménière (1).

Tiene una incidencia de 15-20 casos en 100,000 habitantes (2) con una leve predominancia femenina (1). Su etiología es multifactorial, con el hidrops endolinfático como signo característico. Sin embargo, su relación con la enfermedad de Ménière es poco clara y en estudios recientes se sugiere que se necesitan factores adicionales para provocar la sintomatología que se presenta en esta enfermedad (3).

La enfermedad de Ménière se clasifica según los criterios de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en definitivo y probable, y no es necesario detectar hidrops endolinfático para hacer dicho diagnóstico. Esta clasificación depende exclusivamente en el diagnóstico clínico, historia clínica y exámenes complementarios del oído interno (3). El objetivo del tratamiento en el síndrome de Ménière es mejorar la sintomatología durante los cuadros agudos, prevenir ataques recurrentes e impedir el daño progresivo de la función auditiva y vestibular del paciente (3).

Esta revisión pretende resaltar la cronicidad de la enfermedad y el difícil manejo que representa

para los médicos, así como proporcionar una guía actualizada y resumida para el manejo clínico.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica donde se utilizaron artículos desde el 2015 hasta el 2020. Se seleccionaron de bases de datos de Elsevier, Pubmed, BMJ Journals, Scielo, Cochrane Library y Google Scholar. Se utilizaron palabras de búsqueda como “Enfermedad de Ménière,” “manejo,” “clínica de Ménière” y “pronóstico.” Se tomaron en cuenta solamente aquellos artículos cuyas fuentes tuvieran validez, fueran realizados por médicos especialistas en el área de interés o de hospitales reconocidos. Se seleccionaron un total de 17 artículos tanto de revisión como experimentales, todos en el idioma inglés.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Ménière tiene una aparición promedio entre los 40-50 años (3). La prevalencia aumenta con la edad y hay un pico a los 61-70 años (3). En niños dicha enfermedad es menos común con un porcentaje reportado entre 0.4-7% de todos los casos de enfermedad de Ménière y la mayoría son pacientes > 10 años (3). Sin embargo, se han reportado casos de niños diagnosticados tan temprano como los 4 años de edad (3).

La enfermedad de Ménière tiene una incidencia de 15-20 casos en 100,000 habitantes con un leve predominio hacia el sexo femenino (2). No se ha reportado diferencia entre una posible predominancia hacia el oído derecho o izquierdo, pero sí se ha visto que conforme aumenta la edad del paciente hay una mayor posibilidad de presentar una enfermedad de Ménière bilateral (2). Esta afectación bilateral



se reporta en 25-40% de todos los casos y se asocia con un aumento de síntomas vestibulares y un mayor impacto negativo en la calidad de vida del paciente (2).

Se ha visto una alta prevalencia de migraña en pacientes con Enfermedad de Ménière y es más común en aquellos con antecedentes familiares de vértigo episódico (1). También se ha observado una relación genética de tipo autosómica dominante tanto en casos esporádicos como familiares (1,4). Para que un caso se pueda describir como enfermedad familiar de Ménière, tiene que haber al menos un pariente de primer o segundo grado con criterios sugestivos de esta patología (1,4). Se ha reportado enfermedad familiar de Ménière en 6-8% de casos esporádicos con múltiples genes alterados como FAM136A, DTNA, PRKCB, SEMA3D y DPT, lo cual sugiere una heterogeneidad genética (1,4).

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La causa de la enfermedad de Ménière es desconocida, ya que no se ha encontrado un único origen que explique los síntomas vestibulares y auditivos de esta enfermedad y la progresión que tiene (5).

Actualmente, la teoría principal de la fisiopatología de esta enfermedad se basa en la formación de un hidrops endolinfático a nivel del ducto coclear y el sáculo del oído interno (1,5) (Figura 1)⁶. El hidrops endolinfático es la única anomalía anatómica encontrada en los pacientes con esta enfermedad y se ha visto que el volumen de esta aumenta hasta un 200% en comparación con

una persona sana (1,5). La etiología para que se produzca dicha alteración en el oído interno se cree que es multifactorial, con una probable afectación a nivel auto-inmune, infecciosa, endocrina, alérgica, vascular, autonómica, genética, idiopática o dietética, que llegan a producir un desequilibrio homeostático (1,5). Sin embargo, esta teoría tiene su limitación, ya que no todos los pacientes con enfermedad de Ménière presentan hidrops endolinfático y los que sí lo presentan, no todos tienen síntomas de la enfermedad (1,5).

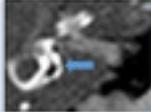
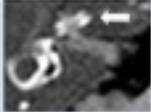
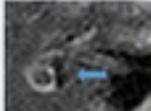
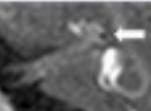
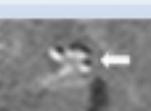
	Vestibular		Coclear	
Grado 0 sin hidrops	Espacio endolinfático <30%		Sin desplazamiento de la membrana de Reissner.	
Grado 1 moderado	Espacio endolinfático 30-50%		Desplazamiento de la membrana de Reissner, sin superar el área de la rampa vestibular.	
Grado 2 significativo	Espacio endolinfático >50%		Espacio endolinfático sobrepasa la rampa vestibular.	

Figura 1. Esquema que clasifica los grados de hidrops endolinfático vestibular y coclear. Los hallazgos se describen como grado 0 (sin datos de hidrops), grado 1 (grado moderado de hidrops) y grado 2 (grado significativo de hidrops). Estas son imágenes mediante resonancia magnética de 3T tras administración de gadolinio intratimpánico.⁶

CLÍNICA

Los síntomas principales que se manifiestan en la enfermedad de Ménière son vértigo, pérdida auditiva y tinnitus (1,7). Solo 40% de los pacientes presentan esta triada al inicio de la



enfermedad (1,7). Otros síntomas que también son reportados son: plenitud auricular que tiende a desaparecer conforme la enfermedad progresa, inestabilidad postural, náusea, crisis de Tumarkin y problemas de marcha (1,7).

El vértigo recurrente espontáneo es el síntoma principal, se presenta en 96.2% de los pacientes y tiende a acompañar con náuseas, vómitos y diaforesis (1). Los cuadros de vértigo generalmente son precedidos por síntomas de tinnitus, plenitud auricular y alteraciones auditivas en el oído afectado (1) y pueden durar varias horas, pero aunque éstos disminuyen, los pacientes pueden presentar inestabilidad por varios días (1). Hasta un 72% de los pacientes presentan lo que se conoce como crisis de Tumarkin, que son caídas súbitas sin un factor precipitante como vértigo, pérdida de conciencia u otros síntomas neurológicos (1).

En un 77% de los pacientes se asocia una pérdida auditiva con los ataques de vértigo (1,11). En las fases iniciales de la enfermedad, dicha pérdida auditiva es reversible al terminar la crisis de vértigo; sin embargo, conforme progresa la enfermedad la pérdida auditiva neurosensorial se hace permanente (1,11). Existe una forma clínica de presentación de la enfermedad de Ménière llamada el síndrome de Lermoyez, que consiste en una mejoría de la audición alrededor de la crisis vertiginosas, para luego volver a descender cuando esta termina (1,11). Para algunos pacientes el tinnitus es el primer síntoma con que empieza la enfermedad de Ménière (1,11). Al inicio, en un 83% de los pacientes, este síntoma es intermitente y solo aparece durante las crisis (1,11). Sin embargo, conforme las crisis se vuelven recurrentes, la pérdida auditiva y el tinnitus se vuelven persistentes (1,11). Algunos pacientes afirman que previo a una crisis el tono o la intensidad

del tinnitus cambia y esto les indica que va a comenzar el vértigo (1,11). Este síntoma es uno de los que más afecta la vida diaria del paciente (1,11). Se han asociado múltiples factores precipitantes a los ataques de la enfermedad de Ménière como: el estrés, algunos alimentos, alérgenos, cambios de presión barométrica, cambios hormonales y falta de sueño (1).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Ménière se basa en los criterios de diagnóstico formulados por la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y el Comité de Clasificación de la Sociedad Bárány (3,7,8). Esta clasificación divide la enfermedad de Ménière en dos categorías: definitiva y probable (3,7,8).

La enfermedad definitiva, se basa en la observación de vértigo episódico, asociado a una pérdida auditiva neurosensorial de baja a mediana frecuencia y síntomas auriculares fluctuantes como tinnitus o plenitud auricular en el oído afectado (3,7,8). Los síntomas de vértigo duran entre 20 min a 12 horas (3,7,8). En la enfermedad probable, se observan síntomas vestibulares episódicos como vértigo o mareo, asociado con síntomas auriculares fluctuantes por un periodo de 20 min a 24 horas (3,7,8). En esta clasificación no es necesario el hallazgo de hidrops endolinfático para diagnosticar la enfermedad de Ménière (3,7,8).

Las pruebas vestibulares no son necesarias para el diagnóstico de la enfermedad de Ménière ya que no presentan hallazgos específicos (9). Sin embargo, estas son importantes para medir el funcionamiento del oído interno y ayudan a establecer un pronóstico y un tratamiento más específico (9).



La prueba calórica es el método más antiguo utilizado para evaluar la función del sistema vestibular (1,9). Hiporeflexia vestibular unilateral se ha observado en 75% de los pacientes con enfermedad de Ménière unilateral (1,9). También se puede ver una prueba normal en hasta un 50% de los pacientes (1,9). Es importante destacar que no existe un hallazgo patognomónico en esta prueba para la enfermedad de Ménière (1,9).

Una pérdida auditiva neurosensorial de baja a medianas frecuencias es el hallazgo más significativo en la enfermedad de Ménière, por lo tanto es importante realizar una audiometría para el diagnóstico de esta enfermedad (8). Las frecuencias bajas (250-500 dB) son las que frecuentemente se afectan en estadios iniciales de la enfermedad (1). Conforme está progresando, se puede ver una alteración en todas las frecuencias y un aplanamiento del audiograma (1).

La tomografía axial computarizada ha demostrado en pacientes con enfermedad de Ménière un acueducto vestibular más corto y estrecho comparado a pacientes sanos (1). Esto se observa en el oído afectado y en el contralateral (1). La resonancia magnética con contraste de gadolinio se utiliza para visualizar un posible hidrops endolinfático en el oído afectado o para buscar posibles anomalías en el cerebro, realizar el conducto semicircular o buscar posibles displasias (7,10).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Algunos diagnósticos diferenciales de la enfermedad de Ménière que se deben considerar son: un ataque isquémico transitorio, migraña vestibular y otros trastornos vestibulares (11).

Un 70% de los pacientes con enfermedad de

Ménière presentan cefalea y 30% presentan una comorbilidad de migraña (1). Es difícil diferenciar entre una migraña vestibular y una enfermedad de Ménière en pacientes que presentan vértigo y migraña recurrente (1). Los síntomas auditivos unilaterales es el criterio clínico diferencial más importante entre estas dos patologías (1). Sin embargo, se ha observado que los síntomas auditivos en la migraña vestibular aumentan conforme la enfermedad progresa, con pérdida auditiva en un 38% de los pacientes en un periodo de 9 años (1).

Puede ser útil realizar una resonancia magnética para excluir la posibilidad de un schwannoma vestibular o un tumor del saco endolinfático (11).

TRATAMIENTO

La enfermedad de Ménière no cuenta con una cura; por lo tanto, el objetivo principal del tratamiento es reducir la frecuencia y severidad de los síntomas, sobre todo en las crisis de vértigo (12,13). El tratamiento debe ser en primera instancia conservador y dirigirse al síntoma que tiene mayor afectación en la vida diaria del paciente (12,13). Actualmente el tratamiento se divide en farmacológico, intratimpánico y quirúrgico (12,13).

1) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Durante el Congreso de la Federación Internacional de Sociedades de Otorrinolaringología (IFOS) en el 2017, se creó un algoritmo del tratamiento para la Enfermedad de Ménière con base en el conocimiento de seis especialistas de diferentes países (13,14,15). En este algoritmo, se recomienda como primera línea de tratamiento hacer un cambio en el estilo de vida del paciente, mejorando su patrón de sueño, disminuyendo el estrés, evitando la



cafeína, alcohol, tabaco y comenzando una dieta baja en sodio (13,14,15). La restricción de sal se recomienda para reducir el líquido del oído interno (13,14,15). Sin embargo, realizar estos cambios en la dieta del paciente tienen poca evidencia de ser beneficiosos, por lo tanto, su uso es controversial (13,14,15). Algunos autores piensan que al comenzar con el tratamiento conservador, esto retrasa el uso de un medicamento más efectivo que disminuya la progresión de la enfermedad (13,14,15). Por representar esta medida de control dietético un bajo costo para el paciente, muchos profesionales lo utilizan en primera instancia (13,14,15).

Añadido a los cambios en el estilo de vida, se debe considerar la rehabilitación vestibular y la psicoterapia cuando el paciente se encuentra en los periodos libres de crisis (13). La psicoterapia en especial se ha visto que genera una mejoría significativa hacia el deterioro funcional y los síntomas de náuseas que puede provocar esta enfermedad (13).

El tratamiento de segunda línea son los diuréticos (12,15). Estos se comienzan cuando los síntomas de la enfermedad persisten a pesar de los cambios en el estilo de vida (12,15). Los fármacos más utilizados son la hidroclorotiazida, acetazolamida y clortalidona (12,15). Su función principal es disminuir las crisis de vértigo y otros síntomas de la enfermedad al reducir el volumen, presión o producción del líquido endolinfático (12,15). Si el vértigo mejora al utilizar diuréticos, se puede pensar en quitar el tratamiento después de tres meses (12,15). Se deben tener en cuenta las contraindicaciones y efectos secundarios de estos medicamentos antes de prescribirlos (12,15).

El medicamento betahistina, antivertiginoso que se utiliza en Europa, Japón y Australia como otra línea de tratamiento, ya que puede actuar

sobre el saco endolinfático y tiene pocos efectos secundarios (16,17). Sin embargo, hay poca evidencia al respecto y no está aprobado por la FDA en Estados Unidos (16,17).

2) TRATAMIENTO POR VÍA INTRATIMPÁNICA

Un 80% de los pacientes con enfermedad de Ménière mejoran sus síntomas con el tratamiento farmacológico (18). El uso de dexametasona, gentamicina o metilprednisolona por vía intratimpánica se ha vuelto cada vez más popular para tratar a aquellos pacientes que persisten con crisis de vértigo a pesar de mantener un cuidado preciso de la ingesta de sal (18). La dexametasona se utiliza con más frecuencia que la metilprednisolona y su dosis difiere con los autores, pero se ha visto mejoría con inyecciones de 4 mg/mL por cinco días consecutivos (18).

La gentamicina se utiliza ya que afecta selectivamente el sistema vestibular (2,13). Actualmente se cree que es el tratamiento no quirúrgico más efectivo contra el vértigo (2,13). Sin embargo, hay controversia sobre esta técnica, ya que puede provocar un leve deterioro auditivo (2,13). Por lo tanto, se recomienda usar en pacientes que ya presentan deterioro auditivo significativo y que tengan un sistema vestibular contralateral preservado (2,13).

Se ha observado que el tratamiento intratimpánico mejora significativamente la severidad y frecuencia de los vértigos en un periodo de 24 meses después de comenzar el tratamiento (13,18). Hay una mejor respuesta en los pacientes con enfermedad de Ménière de etiología inflamatoria o autoinmunitaria, provocando una reducción significativa en los síntomas de vértigo y pérdida auditiva (13,18).



Sin embargo, la efectividad del esteroide tiende a ser temporal (13,18). Aun así, su uso mejora las crisis de vértigo en un 25-50% de los pacientes (13,18). En algunos pacientes el ciclo de tratamiento con esteroides se debe repetir después de la primera dosis, pero la respuesta mejora con cada inyección que se coloca (13,18). El uso de esteroides es efectivo como tratamiento para las crisis de Tumarkin, tras uno o dos ciclos de este medicamento se han abolido dichas crisis por completo (13,18).

3) TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las técnicas quirúrgicas se utilizan en aquellos pacientes donde los tratamientos anteriores no han sido efectivos (2,13). En los últimos años su uso ha disminuido por la eficacia del tratamiento intratimpánico (2,13). El tratamiento quirúrgico se puede dividir en dos grupos: las técnicas conservadoras (cirugía de saco endolinfático y neurectomía vestibular) y destructivos (laberintectomía) (2,13).

La descompresión del saco endolinfático es la técnica quirúrgica más utilizada en aquellos pacientes con función auditiva conservada y jóvenes, pero su eficacia es controversial (2,13). Esta cirugía consiste en realizar una incisión en la pared lateral del lumen del saco para descomprimir el hidrops endolinfático (2,13). Se han observado mejores resultados en esta cirugía al colocar altas dosis de esteroides cuando se abre el saco endolinfático (2,13). La meta de esta técnica quirúrgica es mejorar las crisis de vértigo y preservar la función auditiva (2,13).

La neurectomía vestibular es la técnica quirúrgica con mejores resultados en cuanto a la supresión de las crisis de vértigo y sus recurrencias (2). Tras esta cirugía, 90% de los

pacientes presentan una completa abolición de este síntoma y 92% presentan una preservación de la audición de >-10 Db (2). Esta cirugía se realiza en conjunto con neurocirugía y consiste en una craneotomía donde se secciona el nervio vestibular y se preserva el nervio coclear (2).

La técnica quirúrgica destructiva es la laberintectomía (13,17). Esta se utiliza cada vez menos ya que destruye lo que queda de la función auditiva del paciente y su eficacia es muy parecida a la neurectomía vestibular (13,17). Se realiza en pacientes que ya presentan alteraciones auditivas significativas, con un vértigo incapacitante, con crisis de Tumarkin y con enfermedad unilateral (13,17). Se recomienda colocar un implante coclear tras realizar esta cirugía para tratar de rehabilitar la audición (13,17).

Conforme la enfermedad de Ménière progresa, está tiende a volverse bilateral (13,17). Este tipo de enfermedad se debe tratar de forma conservadora para prevenir una sordera bilateral (13,17). Se tiende a utilizar la terapia intratimpánica con esteroides (13,17). Si se debe hacer una técnica quirúrgica se debe realizar una descompresión del saco endolinfático a pesar de su controversia (13,17).

PRONÓSTICO

El curso de la enfermedad de Ménière es variable (1). Sin tratamiento, un 57% de los pacientes presentan control completo del vértigo en 2 años y 71% en 8.3 años (1). Usualmente, conforme la enfermedad progresa, las crisis de vértigo son menos frecuentes, la enfermedad se tiende a volver bilateral y el tinnitus y la pérdida auditiva se vuelven permanentes (1). Se creó una escala por la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello donde se puede monitorizar el impacto



de la enfermedad de Ménière sobre la vida diaria de los pacientes (1). Se utiliza una escala de 6 puntos donde se evalúa los efectos del vértigo episódico en la vida diaria de los pacientes (Tabla 1)1.

Con respecto a su estado actual de funcionamiento, no solo durante los ataques, marque el que mejor se aplique:

- 1) Mi mareo no tiene ningún efecto en mis actividades
- 2) Cuando estoy mareado, tengo que parar lo que estoy haciendo por un tiempo, pero pronto pasa y puedo reanudar las actividades. Yo sigo trabajando, conduciendo y participando en cualquier actividad que elija sin restricción alguna. No he cambiado ningún plan o actividad para acomodar mi mareo.
- 3) Cuando estoy mareado, tengo que parar lo que estoy haciendo por un tiempo, pero pasa y puedo reanudar las actividades. Yo sigo trabajando, conduciendo y participando en la mayoría de las actividades que elijo, pero he tenido que cambiar algunos planes y hacer algunos acomodos para mi mareo.
- 4) Puedo trabajar, conducir, viajar y cuidar a una familia o participar en la mayoría de las actividades esenciales, pero debo ejercer un gran esfuerzo para hacerlo. Debo hacer ajustes constantemente en mis actividades y dirigir mis energías. Apenas lo estoy logrando.
- 5) No puedo trabajar, conducir o cuidar a una familia. No puedo realizar la mayoría de las actividades que antes hacía. Incluso las actividades esenciales deben ser limitadas. Soy discapacitado.
- 6) He estado discapacitado durante 1 año o más y/o recibo compensación (dinero) debido a mi mareo o problema de balance.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Ménière es una patología crónica del oído interno con síntomas de vértigo, pérdida auditiva neurosensorial y tinnitus. Esta enfermedad es de gran importancia tanto en medicina general como en otorrinolaringología

por su afectación significativa en la vida diaria de los pacientes. Es importante que los médicos tengan conocimiento de este padecimiento para realizar un adecuado diagnóstico y abordaje. El diagnóstico de esta enfermedad se basa en criterios clínicos pero es importante realizar una audiometría y pruebas vestibulares para ayudar a establecer un pronóstico y un tratamiento más específico. Ya que la enfermedad de Ménière no tiene una etiología clara, hallar un tratamiento efectivo es complejo. Sin embargo, actualmente los tratamientos con los que se cuentan para esta enfermedad son: cambios en el estilo de vida, medicamentos orales tales como diuréticos, antivertiginosos y esteroides, tratamientos intratimpánicos o técnicas quirúrgicas. Con el progreso de la enfermedad, las crisis de vértigo tienden a disminuir pero el paciente presenta una pérdida auditiva y tinnitus persistente que en muchos casos afectan significativamente la vida diaria del paciente. Se necesitan estudios a nivel de Centro América que comparen los tratamientos utilizados para esta enfermedad y su efectividad ya que se encontró pocas referencias sobre el manejo en esta región.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses ni beneficios económicos al realizar este artículo.



REFERENCIAS

1. Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. Menière's disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2016 Jan 1 (Vol. 137, pp. 257-277). Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00019-4>
2. Kitahara T. Evidence of surgical treatments for intractable Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx.* 2018 Jun 1;45(3):393-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2017.07.016>
3. Nakashima T, Pyykkö I, Arroll MA, Casselbrant ML, Foster CA, Manzoor NF, Megerian CA, Naganawa S, Young YH. Meniere's disease. *Nat.Rev.* 2016 May 12;2(1):1-8. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.28>
4. Gallego-Martinez A, Lopez-Escamez JA. Genetic architecture of Meniere's disease. *Hearres.* 2019 Dec 13;107872. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.107872>
5. Mirza S, Gokhale S. Pathophysiology of Meniere's disease. *IntechOpen.* 2017 Oct 4;1:53-67. <http://dx.doi.org/10.5772/66388>
6. Gómez MT, Duro DL, Álvarez BB, García-Berrocal JR. Diagnóstico del hidrops endolinfático mediante resonancia magnética de 3 T tras administración de gadolinio intratimpánico. *Radiología.* 2017 Mar 1;59(2):159-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2016.10.006>
7. Gürkov R, Pyykö I, Zou J, Kentala E. What is Meniere's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol.* 2016 Apr 1;263(1):71-81. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7930-1>
8. Magnan J, Özgirgin ON, Trabalzini F, Lacour M, Escamez AL, Magnusson M, Güneri EA, Guyot JP, Nuti D, Mandalà M. European position statement on diagnosis, and treatment of Meniere's disease. *J Int Adv Otol.* 2018; Aug;14(2):317. <http://dx.doi.org/10.5152/iao.2018.140818>
9. de Rezende Oliveira LN, de Andrada Oliveira CL, de Carvalho Lopes K, Ganança FF. Diagnostic assessment of patients with Meniere's disease through caloric testing and the video-head-impulse test. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019 Nov 22. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.10.008>
10. Attyé A, Eliezer M, Galloux A, Pietras J, Tropres I, Schmerber S, Dumas G, Krainik A. Endolymphatic hydrops imaging: Differential diagnosis in patients with Meniere disease symptoms. *Diagn Interv Imag.* 2017 Oct 1;98(10):699-706. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2017.06.002>



11. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestibul Res-Equil*. 2015 Jan 1;25(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.3233/VES-150549>
12. Molnár A, Maihoub S, Tamás L, Szirmai Á. Conservative Treatment Possibilities of Ménière Disease, Involving Vertigo Diaries. *Ear Nose Throat J*. 2019 Oct 16:0145561319881838. <http://dx.doi.org/10.1177/0145561319881838>
13. Nevoux J, Barbara M, Dornhoffer J, Gibson W, Kitahara T, Darrouzet V. International consensus (ICON) on treatment of Ménière's disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018 Feb 1;135(1):S29-32. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.12.006>
14. Hussain K, Murdin L, Schilder AG. Restriction of salt, caffeine and alcohol intake for the treatment of Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012173.pub2>
15. Stern Shavit S, Lalwani AK. Are diuretics useful in the treatment of meniere disease?. *Laryngoscope*. 2019 Oct;129(10):2206-7. <http://doi.org/10.1002/lary.28040>
16. Harcourt J, Cosentino S. Betahistine for Meniere's disease. *Br. Med. J*. 2016 Jan; 352:i46. <https://doi.org/10.1136/bmj.i46>
17. Nevoux J, Franco-Vidal V, Bouccara D, Parietti-Winkler C, Uziel A, Chays A, Dubernard X, Couloigner V, Darrouzet V, Mom T, de la SFORL GD. Diagnostic andtherapeutic strategy in Menière's disease. Guidelines of the French Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Society (SFORL). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017 Dec 1;134(6):441-4. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2016.12.003>
18. Patel M. Intratympanic corticosteroids in Meniere's disease: a mini-review. *J. Otol*. 2017 Sep 1;12(3):117-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joto.2017.06.002>



Glioblastomas: clasificación, caracterización molecular y vías de señalización comúnmente alteradas.

Glioblastomas: classification, molecular characterization and commonly altered signaling

Pág. 106, 116

Recibido: 09-06-2020

Aceptado: 25-06-2020

Dra. María Catalina Camacho Alvarado¹

Dra. Daniela Taboada Mora²

1,2. Médico Cirujano General, trabajador independiente. San José, Costa Rica.

RESUMEN

El Glioblastoma Multiforme (GBM) es la neoplasia primaria maligna del Sistema Nervioso Central (SNC) más frecuente a nivel mundial. Este tiene una de las tasas de supervivencia más bajas de cualquier tumor cerebral a pesar de avances en técnicas diagnósticas, mayor entendimiento de su génesis tumoral y la existencia de terapias dirigidas. Se modifica la Clasificación de Tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 debido a la relevancia de incluir parámetros moleculares además de la caracterización histológica clásica para su diagnóstico, las principales vías de señalización alteradas y el biomarcador Metil-guanina metil-transferasa (MGMT).

ABSTRACT:

Glioblastoma Multiforme (GBM) is the most frequent primary malignant neoplasm of the Central Nervous System (CNS) worldwide. It has one of the lowest survival rates of any brain tumor despite advances in diagnostic techniques, greater understanding of its tumor genesis and the existence of targeted therapies. The 2016 World Health Organization (WHO) CNS Tumor Classification is modified due to the relevance of including molecular parameters in addition to the classic histological characterization for diagnosis, the main altered signaling pathways and the methyl-guanine methyl transferase (MGMT) biomarker.



PALABRAS CLAVE

Glioblastoma, neoplasias del sistema nervioso central, clasificación, transducción de señal, biomarcadores.

KEYWORDS

Glioblastoma, central nervous system neoplasms, classification, signal transduction, biomarkers.

INTRODUCCIÓN

El Glioblastoma Multiforme (GBM) es el tumor primario maligno del Sistema Nervioso Central (SNC) más frecuente a nivel mundial. Corresponde al 14% de todos los tumores de SNC y al 48% de todos los tumores malignos de SNC. Estos últimos con una incidencia estimada en 7.08 por cada 100.000 habitantes según estadísticas del Registro Central de Tumores Cerebrales de los Estados Unidos (CBTRUS, por sus siglas en inglés)(1)(Tabla 1).

La heterogeneidad de sus componentes, así como su alta resistencia a tratamiento lo colocan entre las neoplasias más agresivas y de peor pronóstico(2). La mediana de supervivencia posterior al diagnóstico es de 12 meses y la tasa de supervivencia a 5 años es de 6.8%(1), contribuyendo de manera desproporcional a la mortalidad y morbilidad por cáncer(3).

El GBM tiene una edad promedio de aparición de 64 años, siendo poco común en niños. La incidencia es 1.6 veces mayor en hombres que en mujeres y 2.0 veces mayor en caucásicos en comparación con africanos y afroamericanos, con menor incidencia en asiáticos e indios americanos(4).

Costa Rica presentó una de incidencia de 1,3 por cada 100,000 habitantes para 2015, según datos oficiales del Ministerio de Salud. En promedio, entre el 2011 y el 2015, se reportaron 51 casos por año entre todos los grupos etarios.

La mayor incidencia se presenta en la población adulta, comportamiento similar al establecido en estadísticas internacionales. Sin embargo, no se cuenta con datos nacionales oficiales de la sub-clasificación de los GBM, de acuerdo con los criterios moleculares establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)(5).

El GBM se describe clásicamente como un tumor de origen glial, de características infiltrativas, con nucleación atípica, alta actividad mitótica, proliferación vascular extensa y presencia de necrosis(6). Por lo general, tiene una localización supratentorial, con alguna incidencia a nivel cerebelar. Su presentación clínica depende de la localización anatómica, así como de sus características histológicas y moleculares.(7).

Incidencia de Tumores de Sistema Nervioso Central*		
	Por cada 100.000 habitantes	%
Global	3.41	100
Tumores malignos	7.08	30.02
Tumores Benignos	16.33	69.8

Tabla 1. Incidencia de tumores malignos y benignos de Sistema Nervioso Central según datos del CBTRUS(1).
* Ajustada por edad.



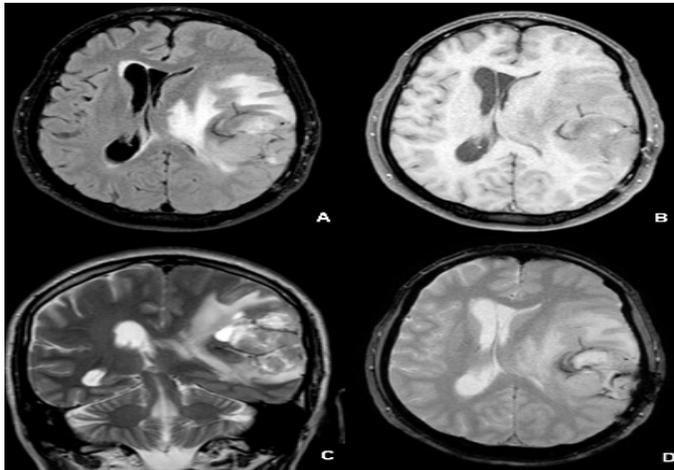


Imagen 1. Imagen de Resonancia Magnética de GBM, lesión tumoral parietal izquierda. A y B. Cortes axiales en Flair y T1 sin contraste, respectivamente. Lesión intraparenquimatosa heterogénea con efecto de masa, edema perilesional (flechas amarillas en A), desviación de línea media y compresión de ventrículos laterales (flecha negra en imagen B). C. Corte Coronal en T2. Herniación subfalcial leve (flecha blanca). D. Corte axial en T2. Edema perilesional (flecha amarilla). Cortesía del Centro Nacional de Resonancia Magnética (CNRM).

Según la Clasificación de Tumores de SNC de la OMS realizada en 2007, el GBM se definió como una entidad de origen astrocítico, Grado IV, con dos variantes: el GBM de células gigantes y el Gliosarcoma. Desde entonces, se vinculan algunas alteraciones genéticas comunes en la génesis tumoral del GBM, tales como amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés, también conocido como HER1), supresión homocigota del gen p16INK4a, y mutaciones gen PTEN y pérdida de la heterocigosidad en el cromosoma 10q(8).

Si bien se reconocían estas características moleculares en los GBM, no constituyeron criterios

diagnósticos, sino que fueron utilizadas como marcadores de proliferación celular y determinantes de comportamiento biológico(9). En la última clasificación de Tumores de SNC de la OMS publicada en 2016, se integran por primera vez criterios moleculares, cambio de particular relevancia para la definición del GBM(2).

A pesar de la integración histo-molecular para el diagnóstico del GBM y comprenderse de una manera más amplia las vías de señalización comúnmente alteradas, existen pocos cambios significativos en el abordaje médico-quirúrgico en las últimas dos décadas. El estándar de tratamiento implica resección tumoral máxima seguida de radioterapia, además de quimioterapia con Temozolomida(TMZ)(10), régimen establecido en el ensayo clínico de 2004 EORTC-NCIC. Si bien este protocolo es el de mayor sustento científico hasta el momento, la heterogeneidad molecular y mecanismos de resistencia celular del GBM requieren de fármacos que superen su complejidad(3).

DESARROLLO

La Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la Organización Mundial de la Salud, edición 2016, incluye por primera vez parámetros moleculares además de la caracterización histológica clásica. Previamente, las similitudes tumorales establecidas dependían únicamente del análisis microscópico bajo tinción de hematoxilina/eosina, expresión inmunohistoquímica y rasgos ultraestructurales. Esta clasificación se planteó a partir de las guías de incorporación de hallazgos moleculares en el diagnóstico de tumores cerebrales, establecidas por la Sociedad de Neuropatología en 2014(2).



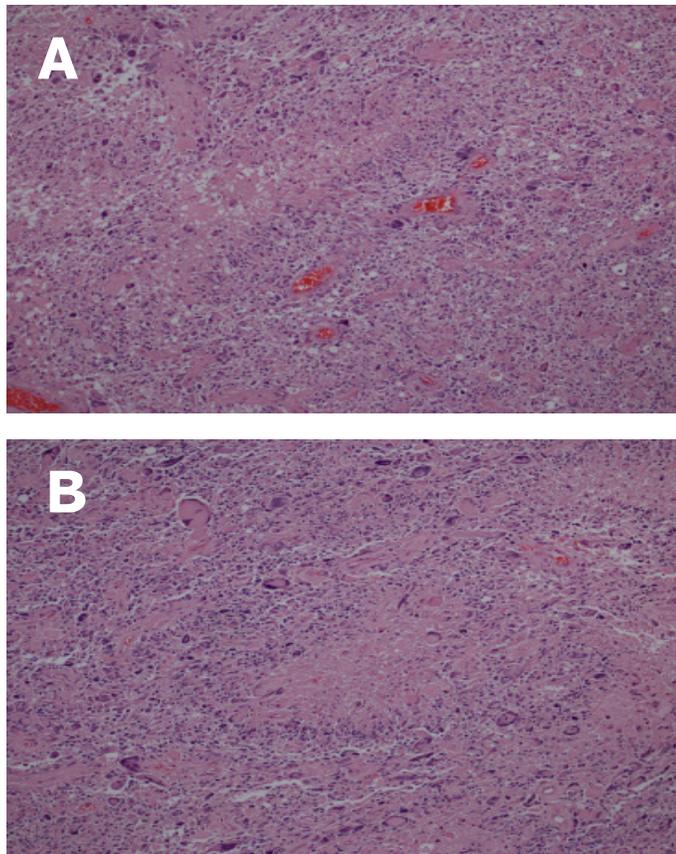


Imagen 2. Cortes histológicos de GBM. A y B. Se observa aumento de la celularidad y presencia de importante pleomorfismo celular, necrosis en empalizada y proliferación microvascular. Cortesía Servicio de Anatomía Patológica, Hospital México.

En la actualización realizada se definen entidades nuevas, subclasificación o variantes y algunos patrones histológicos reconocibles sin mayor significancia clínico-patológica. Se incorporan así el GBM isocitrato-deshidrogenasa (IDH) silvestre o “wild-type” y el GBM isocitrato-deshidrogenasa mutado, en ausencia de codeleción en regiones 1p/19q. Se asigna adicionalmente una categoría NOS, “no otherwise specified” por sus siglas en inglés, para los tumores no tipificables y aquellos casos donde no se cuenta con pruebas moleculares(2).

Aproximadamente el 90% de los glioblastomas

son IDH silvestres, tumores primarios y observados con mayor frecuencia en pacientes mayores de 55 años. Cerca del 10% de los casos presentan mutación en la IDH, típicamente secundarios a gliomas IDH-mutados de menor grado y característicos de población adulta joven(6). La mutación en la IDH es una de las primeras alteraciones genéticas detectables y principales precursoras de la génesis tumoral de los gliomas(11).

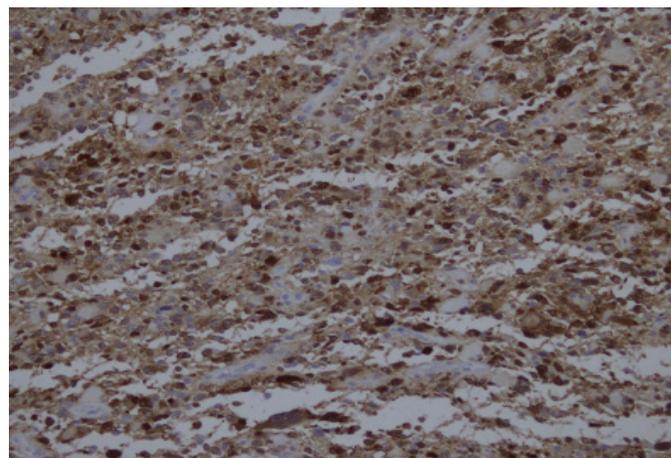


Imagen 3. GBM IDH-1 positivo, inmunohistoquímica. Cortesía Servicio de Anatomía Patológica, Hospital México.

Existen distintos perfiles genéticos que culminan en la expresión anómala de la enzima IDH. Por lo general los astrocitomas difusos o anaplásicos IDH-mutados y los GBM IDH-mutados secundarios a ellos, tienen vías de génesis tumoral comunes. Asimismo, presentan un comportamiento biológico similar y mutaciones en los genes ATRX y TP53. Por otro lado, el GBM IDH-salvaje presenta alteraciones en tres vías principales, descritas más adelante.

En términos fisiológicos, la IDH es conocida por su rol en el ciclo de Krebs como catalizadora de la descarboxilación oxidativa del isocitrato, resultando en alfa-cetoglutarato y dióxido de



carbono. Las isoformas IDH1 e IDH2 codifican proteínas citosólicas y mitocondriales, respectivamente(6). Ambas isoformas tienen un papel primordial en el metabolismo celular, regulación epigenética, estados Redox y de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN)(12).

Mutaciones puntuales en IDH1 e IDH2 ocasionan sustitución de arginina a histidina o a lisina, respectivamente. Dicha sustitución altera la actividad catalítica de manera que producen niveles altos del oncometabolito 2-hidroxioglutarato (2-HG) en lugar de alfa-cetoglutarato(13). El 2-HG funciona como un inhibidor competitivo de la alfa-cetoglutarato, deteriorando la función de dioxigenasas-alfa-cetoglutarato dependientes como las histonas y las ADN-desmetilasas (enzimas TET). Esto conduce a alteraciones de metilación del ADN a lo largo del genoma(14).

Las mutaciones en la IDH1 e IDH2 en los casos de GBM del adulto predicen una supervivencia mayor en comparación con los GBM tipo silvestre(10). A su vez, la alteración enzimática de ambas isoformas se asocia a un periodo libre de enfermedad más prolongado y una mejor respuesta a quimioterapia con TMZ(6).

También se agrega en 2016 el GBM tipo epitelioide, que junto con el GBM de células gigantes y el gliosarcoma, forman parte de la subclasificación del subtipo silvestre. La variante epitelioide presenta células grandes con citoplasma eosinofílico y nucléolos prominentes, que se asemejan a las células del melanoma, y células rabdoideas. Es más frecuente en niños y adultos jóvenes portando una mutación en el gen BRAF V600E. Usualmente carecen de otras características típicas del GBM tipo silvestre, como mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés) y

pérdidas en el cromosoma 10(6).

La variante GBM de células pequeñas se caracteriza por células gliales monofórmicas(15), mientras que el Gliosarcoma presenta componentes gliales y mesenquimales. Radiológica y clínicamente estas variables son indistinguibles y se requiere diagnóstico histopatológico. Los patrones corresponden a: GBM de células pequeñas, GBM de células granulares y de componente neural primitivo.

Desde el punto de vista clínico, se hace referencia al origen primario y secundario, sin embargo, quedan en desuso como criterios diagnósticos. El uso de marcadores moleculares genera un reordenamiento de las familias tumorales y se conoce de previo que algunas entidades serán descartadas conforme se avance en técnicas biomoleculares. Esta actualización no incluye una técnica específica para el diagnóstico molecular y lo deja a criterio médico y a disponibilidad del centro involucrado.

I. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN ALTERADAS EN GBM

Datos de The Cancer Genome Atlas (TCGA) muestran alteraciones en 3 vías centrales de señalización específicas:

II. VÍA P14ARF-MDM2-MDM4-P53

La proteína p53, codificada en el gen TP53 en el cromosoma 17p13.1 tiene un rol fundamental en la supresión tumoral. En respuesta a señales de estrés como daño del ADN, el p53 induce reparación de ADN, arresto del ciclo celular y apoptosis celular. Un 86% de los GBM tiene desregulación de la vía p53 por mutación o delección del gen TP53 (28%), amplificación



MDM2/4 (15%) reguladores negativos de p53 y/o delección o mutación de CDKN2A (58% expresa p14ARF, regulador negativo de MDM2/4) (16). Las alteraciones de TP53 son mutuamente excluyentes con cambios MDM2/4 y son más comunes en glioblastomas secundarios que en primarios (68% vs 28%). La pérdida de p14ARF no muestra predilección por ningún subtipo de GBM(20).

No se conoce bien la implicación pronóstica de la mutación de p53 en GBM, principalmente por la diversidad de mutaciones que estos presentan. En gliomas IHD mutados se encuentra frecuentemente la mutación de p53 y se asocia a un mejor pronóstico. Por el contrario, los glioblastomas primarios no se suele encontrar la mutación y conllevan un peor pronóstico(6).

III. VÍA RTK-RAS-PI3K

Varios receptores de superficie de tirosina quinasa (RTKs), como el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas A (PDGFRA), se encuentran sobreexpresados en gliomas de alto grado y muestran distintas alteraciones en los subtipos de GBM clásico y proneural.

El gen del EGFR se localiza en el cromosoma 7p12 y codifica un RTK que promueve la proliferación celular que tiene efecto en las vías MAPK y PI3K. Un 50% de los GBM primarios tienen sobreexpresión del EGFR por amplificación de su gen correspondiente, alteración mutuamente excluyente con codelección 1p/19q y mutaciones en el gen de la IDH. Los reordenamientos del gen EGFR, que comúnmente involucran la variante EGFRvIII con una sobreexpresión en el marco de los exones 2 a 7, dan como resultado la activación de vías de señalización mitogénicas.

Las translocaciones comunes fusionan porciones de EGFR a otros asociados genéticos, siendo EGFR-SEPT14 (septin 14) la fusión génica funcional más común. Estas alteraciones son altamente sugestivas de GBM, especialmente en pacientes mayores. A pesar de ello, no hay evidencia suficiente para utilizar la amplificación de EGFR o la mutación EGFRvIII como pronóstico para pacientes con GBM.

El gen del PDGFRA se localiza en el cromosoma 4q12 y codifica un RTK similar al EGFR también vinculado en la proliferación del GBM. Este receptor de superficie se encuentra mutado en un 30% de los GBM, con múltiples reordenamientos reconocidos. La isoforma del receptor P PDGFRA8,9 (delección de exones 8 Y 9) es frecuente resulta en activación constitutiva. La fusión génica entre el receptor del dominio de inserción de quinasa (KDR) y el gen PDGFRA muestra una actividad tirosina quinasa aumentada constitutivamente.

También se presenta la amplificación del PDGFRA y muestra una reducción importante en la sobrevida media, solamente en el subgrupo IDH1 mutado. Si bien se reconoce la importancia del PDGFR en la proliferación del GBM, tampoco se reconoce su significancia pronóstica.

MET es un proto-oncogen inducido por hipoxia y un receptor de superficie de tirosina quinasa para el factor de crecimiento del hepatocito. Es común su amplificación en GBM y estudios genómicos de a nivel de células individuales mostraron que una pequeña fracción de células de glioblastomas tiene amplificación focal de c-MET(21). Múltiples procesos celulares en los gliomas se encuentran regulados por el MET, tales como su proliferación, supervivencia



y migración. La sobreexpresión de MET en los GBM se asocia a mal pronóstico y mayor invasividad(22).

El homólogo de la fosfatasa y tensina (PTEN) es un gen supresor tumoral ubicado en el cromosoma 10q23, codifica una proteína que actúa como regulador negativo de la vía de señalización PI3K/AKT/objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR). Es común encontrar mutaciones o deleciones en el PTEN en glioblastomas primarios del adulto(17).

La pérdida de heterocigosidad (LOH, por sus siglas en inglés) en el cromosoma 10 es la alteración cromosómica más frecuente en los glioblastomas primarios, observándose en un 80%. La deleción en el locus PTEN es de las regiones del cromosoma 10 más comúnmente eliminados(23). La pérdida de la expresión de PTEN por IHC no confiere independientemente un peor pronóstico en los casos de glioblastoma recién diagnosticados tratados con temozolomida (TMZ). Por el contrario, LOH del cromosoma 10 es predictivo de una supervivencia más corta(24).

Por FISH se puede identificar fácilmente las aberraciones citogenéticas en PTEN, incluidas las deleciones homocigóticas y hemizigotas, así como la pérdida total del cromosoma 10. Alternativamente, se pueden utilizar métodos basados en PCR. La evaluación de la pérdida de PTEN por parte de IHC aún no es confiable(17). La fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa representa una familia de proteínas con una amplia variedad de funciones, que incluyen el crecimiento celular, la supervivencia y la diferenciación. Esta familia PI3K se subdivide en varias clases de proteínas. Las proteínas de clase I, como PIK3CA y PIK3R1, tienen funciones cata-

líticas y reguladoras distintas, respectivamente, como parte de la vía PI3K / AKT / mTOR. Esta cascada de señalización es activada por RTK como EGFR y es inhibida por PTEN(25).

Varios miembros de esta vía, incluidos RTK, PI3K, AKT y mTOR, son los blancos principales para la inhibición farmacológica. En los glioblastomas, la activación de la vía PI3K / AKT / mTOR está asociada con la resistencia a la quimioterapia con TMZ(26). La activación de esta vía se ha asociado con una supervivencia global significativamente menor en pacientes con glioblastoma(6).

El estudio de estas vías da luz a la complejidad de la tumorigenesis del GBM. Al mismo tiempo, permite el establecimiento de marcadores pronósticos y de resistencia a tratamiento y la elaboración de terapias dirigidas. Entre los biomarcadores más prometedores se encuentra el de la enzima metil-guanina metiltransferasa (MGMT). La metiltransferasa de ADN ha demostrado tener valor predictivo en pacientes con GBM considerados candidatos para tratamiento con TMZ(10).

El mecanismo de acción de la TMZ implica la metilación de la posición O6 de la guanina, lo que conduce a un desajuste de ADN y rupturas de doble cadena, que consecuentemente culmina en la muerte de las células afectadas. Cuando la enzima MGMT está activa, evita esta cascada al eliminar el grupo metilo de la guanina O6. La metilación del promotor MGMT da como resultado una disminución de la actividad enzimática de MGMT, lo que conduce a una reparación disminuida del desajuste de ADN y una mayor sensibilidad a TMZ(27).

Múltiples ensayos clínicos en fase III han



evidenciado que la metilación del promotor MGMT confiere una supervivencia más larga de hasta un 50% en pacientes con GBM tratados con TMZ. Por el contrario, en ausencia de metilación del MGMT, existe poca o ninguna respuesta a la quimioterapia con TMZ. Esto podría ser suficiente para la exclusión de esta terapia, no obstante, los estudios aún se encuentran en curso, al igual que otras opciones de terapéutica dirigida.(10)

La metilación del promotor MGMT es común en los glioblastomas adultos (40%) y se observa con frecuencia en gliomas IDH mutados / CIMP-alto. Dicha metilación del promotor MGMT rara vez se ve en tumores pediátricos. La interacción entre el estado de metilación del promotor MGMT y TMZ es compleja y puede verse afectada por otros factores. Por ejemplo, se han sugerido mutaciones o expresión alterada en las proteínas de reparación de anomalías (MMR) (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) como mecanismos alternativos de resistencia a TMZ. Además, diferentes modalidades de prueba de MGMT, incluyendo IHC, PCR y la pirosecuenciación han arrojado diversos niveles de correlación con el resultado clínico(6).

CONCLUSIÓN

El GBM es la neoplasia maligna primaria del Sistema Nervioso Central más frecuentemente diagnosticada en Costa Rica y el mundo. Si bien su incidencia es relativamente baja, contribuye de manera desproporcional a la morbimortalidad por cáncer. La expectativa de vida a 5 años, el periodo libre de enfermedad y el estándar de tratamiento continúan sin cambios significativos a pesar de los avances moleculares y en terapia dirigida. Existe gran cantidad de literatura y ensayos clínicos en curso que presentan terapias prometedoras, sin suficiente sustento para su implementación como terapia estándar.

Previo a la integración molecular-histológica para la clasificación de neoplasias del sistema nervioso central, algunos tumores eran clasificados como gliomas de bajo grado a pesar de guardar características moleculares comunes con el GMB. Al determinarse que tumores originarios de glía tienen alteraciones en las vías de señalización comunes para GBM, múltiples estudios sustentan que tendrán un comportamiento similar, así como una misma respuesta al tratamiento.

Es necesario implementar la clasificación establecida por la OMS en 2016 de manera exhaustiva para optimizar el abordaje, tratamiento y mejorar el pronóstico de los pacientes. Para tal efecto, podrían implementarse, además de los integrados como criterios, biomarcadores como el MGMT para determinar el estado de metilación del GBM y así predecir la resistencia a la Temozolomida, evitando la supradosis y la toxicidad para los pacientes. Toda atención debe dirigirse a mejorar su calidad de vida, especialmente en el contexto de esta neoplasia de pronóstico exiguo a corto plazo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncol.* 1 de noviembre de 2019;21(Supplement_5):v1-100.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl).* junio de 2016;131(6):803-20.
3. Zanders ED, Svensson F, Bailey DS. Therapy for glioblastoma: is it working? *Drug Discov Today.* mayo de 2019;24(5):1193-201.
4. Department of Neurosurgery, Jordan University Hospital and Medical School, University of Jordan, Amman, Jordan, Tamimi AF, Juweid M, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Jordan University Hospital and Medical School, University of Jordan, Amman, Jordan. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. En: Department of Neurosurgery, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium, De Vleeschouwer S, editores. *Glioblastoma* [Internet]. Codon Publications; 2017.
5. Registro Nacional de Tumores. Incidencia de Glioblastomas Según Grupos de Edad por Sexo y Año de Ocurrencia (cifras absolutas), Costa Rica, 2011-2015. Ministerio de Salud de Costa Rica;
6. Brem S, Abdullah KG. Glioblastoma [Internet]. 2017 [citado 1 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20150059779>
7. Schwartz SI, Brunickardi FC, Andersen DK. Principios de cirugía [de] Schwartz. México: McGraw-Hill Interamericana; 2015.
8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl).* 12 de julio de 2007;114(2):97-109.
9. Komori T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(7):301-11.
10. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BA, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in Adults: A Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) Consensus Review on Current Management and Future Directions. *Neuro-Oncol.* 24 de abril de 2020;noaa106.



11. Liu Y-Q, Wu F, Li J-J, Li Y-F, Liu X, Wang Z, et al. Gene Expression Profiling Stratifies IDH-Wildtype Glioblastoma With Distinct Prognoses. *Front Oncol*. 17 de diciembre de 2019;9:1433.
12. Molenaar RJ, Maciejewski JP, Wilmink JW, van Noorden CJF. Wild-type and mutated IDH1/2 enzymes and therapy responses. *Oncogene*. abril de 2018;37(15):1949-60.
13. Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, Reifenberger G, von Deimling A. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol (Berl)*. junio de 2015;129(6):829-48.
14. Malta TM, de Souza CF, Sabedot TS, Silva TC, Mosella MS, Kalkanis SN, et al. Glioma CpG island methylator phenotype (G-CIMP): biological and clinical implications. *Neuro-Oncol*. 9 de abril de 2018;20(5):608-20.
15. Takeuchi H, Kitai R, Hosoda T, Yamada S, Hashimoto N, Kikuta K, et al. Clinicopathologic features of small cell glioblastomas. *J Neurooncol*. abril de 2016;127(2):337-44.
16. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Noushmehr H, Salama SR, et al. The Somatic Genomic Landscape of Glioblastoma. *Cell*. octubre de 2013;155(2):462-77.
17. Pekmezci M, Perry A. Practical Molecular Pathologic Diagnosis of Infiltrating Gliomas. *Surg Pathol Clin*. marzo de 2015;8(1):49-61.
18. Purkait S, Jha P, Sharma MC, Suri V, Sharma M, Kale SS, et al. CDKN2A deletion in pediatric versus adult glioblastomas and predictive value of p16 immunohistochemistry: CDKN2A/p16 in glioblastomas. *Neuropathology*. agosto de 2013;33(4):405-12.
19. Goldhoff P, Clarke J, Smirnov I, Berger MS, Prados MD, James CD, et al. Clinical Stratification of Glioblastoma Based on Alterations in Retinoblastoma Tumor Suppressor Protein (RB1) and Association With the Proneural Subtype. *J Neuropathol Exp Neurol*. enero de 2012;71(1):83-9.
20. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. octubre de 2008;455(7216):1061-8.
21. Trusolino L, Bertotti A, Comoglio PM. MET signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. diciembre de 2010;11(12):834-48.
22. Kong D-S, Song S-Y, Kim D-H, Joo KM, Yoo J-S, Koh JS, et al. Prognostic significance of c-Met expression in glioblastomas: c-Met Expression in Glioblastomas. *Cancer*. 1 de enero de 2009;115(1):140-8.
23. Ohgaki H. Genetic pathways to glioblastomas. *Neuropathology*. marzo de 2005;25(1):1-7.



24. Carico C, Nuño M, Mukherjee D, Elramsisy A, Dantis J, Hu J, et al. Loss of PTEN Is Not Associated with Poor Survival in Newly Diagnosed Glioblastoma Patients of the Temozolomide Era. Lo AWI, editor. PLoS ONE. 29 de marzo de 2012;7(3):e33684.
25. Li X, Wu C, Chen N, Gu H, Yen A, Cao L, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and targeted therapy for glioblastoma. Oncotarget [Internet]. 31 de mayo de 2016 [citado 3 de diciembre de 2019];7(22). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/7961>
26. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. N Engl J Med. 10 de marzo de 2005;352(10):987-96.
27. Jiang H, Zeng W, Ren X, Cui Y, Li M, Yang K, et al. Super-early initiation of temozolomide prolongs the survival of glioblastoma patients without gross-total resection: a retrospective cohort study. J Neurooncol. agosto de 2019;144(1):127-35.



Reflujo vesicoureteral.

Vesicouretral reflux.

Pág. 117,125

Recibido: 19-06-2020

Aceptado: 05-07-2020

Dr. Gabriel Monge Espinoza¹
Dra. Daniela D'Avanzo Zúñiga²
Dra. Karla Mora Membreño³
Dra. Daniela Duarte Núñez⁴

1. Médico General, Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica.
2. Médico General, Hospital Maximiliano Peralta, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica.
- 3,4. Médico General, Trabajador Independiente. Heredia, Costa Rica.

RESUMEN

El reflujo vesicoureteral (RVU) corresponde al flujo retrógrado de orina desde la vejiga hacia el tracto urinario superior debido a anomalías anatómicas o funcionales de la unión ureterovesical (UUV). Se divide en RVU primario o secundario según su etiología. Se encuentra con mayor frecuencia en niñas menores a dos años. La presentación clínica con frecuencia consiste en la aparición de infecciones del tracto urinario (ITUs) que conllevan a la formación de cicatrices renales, hipertensión, y enfermedad renal terminal. El RVU se diagnostica de manera definitiva mediante la cistoureterografía miccional seriada (CUMS), que mediante un sistema de gradiente clasifica la severidad del reflujo del I al V. Existe mayor posibilidad de resolución espontánea en reflujo de bajo grado en comparación con aquellos de alto grado y bilaterales. Por último, el tratamiento del RVU consiste en antibióticos profilácticos y en algunos casos cirugía. Sin embargo, el uso de

terapia antibiótica profiláctica a largo plazo es controversial, debido a los datos no concluyentes con respecto a la disminución en la aparición de cicatrices renales.

PALABRAS CLAVE

Reflujo vesicoureteral; infección del tracto urinario; unión ureterovesical; cicatriz renal

ABSTRACT:

Vesicoureteral reflux (VUR) is due to retrograde flow of urine from the bladder into the upper urinary tract because of anatomical or functional abnormalities of the ureterovesical junction (UVJ). Its etiology is divided into primary or secondary VUR. It is most often found in girls under two years old. The clinical presentation often consists of the appearance of urinary tract infections (UTIs) which may lead to renal scarring, hypertension, and end-stage renal disease (ESRD). The VUR is definitively



diagnosed by serial voiding cystourethrography (VCUG), which by a gradient system classifies the severity of reflux from I to V. There is a greater possibility of spontaneous resolution in low-grade reflux compared to those of high grade and bilateral. Finally, the treatment of VUR consists of prophylactic antibiotics and in some cases surgery. However, the use of long-term prophylactic antibiotic therapy is controversial, due to inconclusive data regarding the decrease in the appearance of renal scars.

KEYWORDS:

Vesicouretral reflux; urinary tract infection; ureterovesical junction; renal scar.

INTRODUCCIÓN:

El RVU es una de las patologías urológicas más frecuentes en pacientes menores de 2 años, causado por el flujo retrógrado de orina hacia el tracto urinario superior. Se diagnostica con frecuencia durante la valoración realizada al paciente después de un episodio de ITU. La probabilidad de encontrar RVU en pacientes con ITU va desde 25% al 40%, sin embargo, el reflujo no es causa general de ITUs(1). La importancia en el manejo oportuno, radica en la prevención de infecciones del tracto urinario superior a repetición, para así evitar la aparición de complicaciones como cicatrices renales(1,2,3).

EPIDEMIOLOGÍA:

El RVU es la anomalía urológica más común en la población pediátrica, con una prevalencia de aproximadamente un 1% y una predominancia en niñas. Se diagnostica en un 1/3 de los niños que son evaluados después de un episodio de ITU. Los niños de raza blanca se ven más

afectados y presentan una prevalencia de reflujo de alto grado, mayor que aquellos de raza negra. La probabilidad de RVU en lactantes asociado a ITU es mayor en varones. La incidencia en la población neonatal varía desde 3-19% en pacientes con hidronefrosis diagnosticada mediante ultrasonido antenatal, habiendo una predominancia en el sexo masculino y en aquellos niños no circuncidados(3,4,5,6).

Es más frecuente en niños menores de 2 años, ya que el 25- 80% de casos resuelven luego de los dos años(5).

GENÉTICA:

El RVU puede ser inducido por múltiples defectos congénitos que afectan el desarrollo del tracto urinario, tales como: la yema ureteral, diferenciación y alargamiento del uréter, peristaltismo, formación de la UUV y el desarrollo de la vejiga y uretra(7).

También existe una predisposición genética de RVU primario en hermanos e hijos de padres afectados. Existen datos que respaldan esta predisposición, siendo más frecuente en gemelos idénticos en comparación con gemelos fraternos. Además, se sugiere una susceptibilidad genética a la cicatrización renal, lo cual podría explicar la variabilidad de su presentación(8).

PATOGÉNESIS:

El RVU ocurre cuando hay un paso retrógrado del flujo de orina desde la vejiga hasta el tracto urinario superior, predisponiendo al paciente a ITUs a repetición, pielonefritis, cicatrices renales, hipertensión y enfermedad renal terminal(9).



Según su patogenia se divide en dos categorías: primario y secundario(10).

-RVU primario: es la forma más común de reflujo, se debe a una anomalía intrínseca de la UUV. Con respecto a este mecanismo, una porción del uréter viaja intramural dentro del músculo detrusor de la vejiga, a medida que atraviesa la pared vesical. En el hiato extravescical, las capas musculares del uréter se separan, el músculo ureteral externo se fusiona con el músculo detrusor externo, contribuyendo a la formación del trígono profundo. Intravesicalmente, el músculo interno del uréter se fusiona con el músculo detrusor para contribuir a la formación del trígono superficial. La apertura de la UUV se logra gracias a la contracción activa de los músculos longitudinales dentro del túnel, atrayendo los puntos extravescicales e intravesicales del uréter intramural, acortando y ensanchando el túnel permite el paso del bolo de orina hacia la vejiga. Por otra parte, el cierre de la UUV resulta de la compresión intramural del uréter, así como del retorno a la longitud total del túnel, conforme el músculo ureteral se relaja(3). La UUV representa el límite hacia el tracto urinario superior, caracterizado por un nivel de baja presión; al contrario del tracto urinario inferior, caracterizado por un nivel de alta presión. Por lo tanto, actúa protegiendo el tracto urinario superior del reflujo utilizando mecanismos antirreflujos activos y pasivos(1,3,6).

Un mecanismo antirreflujo pasivo competente se representa por una compresión pasiva del techo del uréter intravesical contra el detrusor subyacente. Se requiere una longitud intramural del uréter adecuada y la fijación de este entre sus puntos extravescical e intravesical, para crear una válvula de compresión antirreflujo. De acuerdo

a esto, se considera que la longitud intramural del uréter y su diámetro son fundamentales para mantener el cierre de la UUV y prevenir así el RVU(3,6).

Con respecto al mecanismo antirreflujo activo, el acortamiento activo de la capa muscular longitudinal de las áreas del uréter transmural y submucoso expulsa el bolo de orina hacia la vejiga. Las alteraciones funcionales y estructurales de los extremos ureterales parecen afectar el mecanismo de la válvula activa de la UUV causando RVU(6).

Así mismo, el movimiento peristáltico regular de los uréteres es esencial para conducir el bolo de orina desde el riñón hasta la vejiga. Por lo tanto, una inervación defectuosa de las terminaciones ureterales distales, podría considerarse una causa de alteración del mecanismo antirreflujo activo(6).

-RVU secundario: es el resultado de una presión de evacuación anormalmente alta en la vejiga, que provoca el fallo del cierre de la UUV durante su contracción. A menudo se asocia con obstrucción anatómica u obstrucción funcional de la vejiga(10).

Un ejemplo de obstrucción anatómica, son las válvulas uretrales que se extienden distalmente desde la uretra prostática hasta el esfínter urinario externo, una abertura en forma de hendidura que generalmente separa las válvulas(10).

Como obstrucción funcional, tenemos la vejiga neurogénica, la cual en niños generalmente es congénita como resultado de defectos del tubo neural u otras anomalías espinales. Las consecuencias urológicas más importantes son: incontinencia urinaria, infecciones del



tracto urinario y la hidronefrosis por RVU(10). Otra etiología de obstrucción funcional es la disfunción intestinal-vesical, sin embargo, aún no se ha esclarecido la relación de causalidad con el RVU(11).

El manejo del RVU secundario se dirige hacia la patología primaria y usualmente el reflujo mejora cuando la presión vesical se normaliza(1).

PRESENTACIÓN CLÍNICA:

En el período prenatal el hallazgo ultrasonográfico de hidronefrosis, sugiere la presencia de RVU, la cual está definida por la Asociación Americana de Urología (AAU) por un diámetro pélvico renal $\geq 4\text{mm}$ durante el segundo trimestre y $\geq 7\text{mm}$ durante el tercer trimestre. Existe una predominancia del sexo masculino para la presentación prenatal de RVU. Por otro lado, la presentación posnatal se diagnostica con mayor frecuencia en el sexo femenino, posterior a la presentación de una ITU febril(12).

Existen factores predisponentes al desarrollo y recurrencia de ITU, por ejemplo: niños no circuncidados, primeros 8 meses de vida en el sexo masculino, constipación, patrón miccional disfuncional, ausencia de lactancia materna en los primeros 6 meses posnatales, historia familiar de ITUs recurrentes, antecedente de ITU en últimos 6 meses(13).

Las ITUs representan una causa importante de infecciones bacterianas diagnosticadas en pacientes menores a dos años de edad. La incidencia de ITU en el sexo femenino es de 8% y de 1-2% en el sexo masculino. La mayoría de las ITUs son infecciones bacterianas de la superficie mucosa del tracto urinario, la cual puede involucrar desde la uretra hasta el parénquima renal. Un hallazgo que sugiere

la presencia de pielonefritis aguda, es una temperatura corporal mayor a 39C, a diferencia de las infecciones del tracto urinario inferior las cuales generalmente presentan fiebre de menor grado(14).

Los hallazgos clínicos de ITU en los primeros meses de vida son inespecíficos, entre ellos se encuentran: fiebre, hipotermia, ictericia, irritabilidad, hematuria, orina maloliente y falla para progresar. Conforme avanza la edad y hasta los 2 años la especificidad de los síntomas es mayor, presentándose: orina turbia, aumento en la frecuencia urinaria o hematuria. Sin embargo, la ausencia de los anteriores no descarta la presencia de ITU, ya que en algunos pacientes el único hallazgo clínico será fiebre sin un foco claro de infección. Los niños en edad preescolar debido a una mejor comunicación externan de forma verbal síntomas específicos como, dolor abdominal o suprapúbico, disuria, urgencia urinaria y enuresis en pacientes previamente continentales(14).

Aquellos pacientes con síntomas sugerentes de ITU se les deberá realizar un examen general de orina y cultivo de orina. El "gold standard" para el diagnóstico de ITU es la realización de cultivo de orina obtenido mediante aspiración suprapúbica, cateterización uretral o recolección en bolsa con técnica aséptica según la edad del paciente(14).

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de RVU se lleva a cabo mediante la cistouretrografía miccional seriada (CUMS) en una orina previamente estéril(1,4).

La CUMS se realiza mediante: cateterización de la vejiga, instilación de una solución que

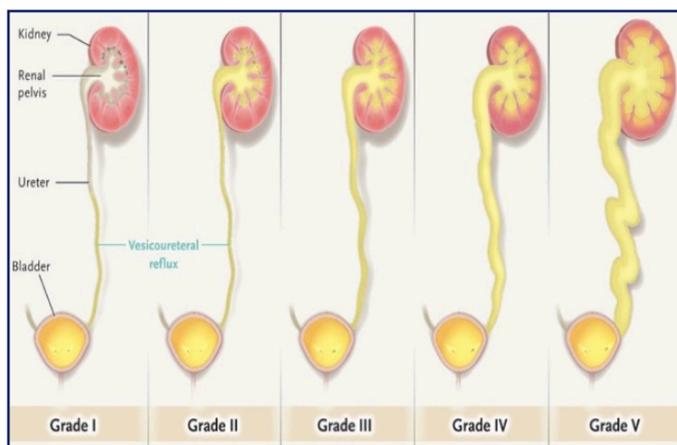


contenga contraste yodado o radiofármaco y la obtención de imágenes radiológicas del tracto urinario inferior y superior. Estas imágenes se realizan durante el llenado y la micción de la vejiga(10). El RVU que se produce durante el llenado de la vejiga se denomina RVU de baja presión; mientras que el producido durante la evacuación se denomina RVU de alta presión. El RVU de baja presión tiene menor probabilidad de resolver espontáneamente, a diferencia del RVU de alta presión.

La exposición a la radiación durante un cistograma de radionúclidos es menor que la del CUMS. Sin embargo, la CUMS proporciona información anatómica de mayor precisión, como: presencia de un sistema colector dúplex, uréter ectópico, divertículo paraureteral, obstrucción de la salida de la vejiga en niños, estasis del tracto urinario superior y signos de disfunción miccional en niñas(10).

El sistema de gradiente del RVU se basa en la apariencia del CUMS y el grado reportado será el máximo observado durante el estudio(10).

Figura 1: Clasificación internacional de RVU



Para valorar el seguimiento, se prefiere el cistograma de radionúclidos por la menor exposición a la radiación. Sin embargo, no determina si la gravedad del RVU ha presentado algún cambio(4,10).

Una vez diagnosticado el RVU, se debe valorar el tracto urinario superior, con el fin de evaluar la presencia de cicatrices renales y/o anomalías del tracto urinario. Lo anterior, se valora efectuando una ecografía renal o una gammagrafía renal(4,10).

Es frecuente el hallazgo de cicatrices al momento del diagnóstico. Ya sea en pacientes con infecciones previas no detectadas y/o anomalías intrínsecas en ausencia de infección. Como por ejemplo, en el 50% de pacientes con reflujo grado III y IV(1).

El ácido dimercaptosuccinico de tecnecio 99 (DMSA) es el método utilizado para obtener imágenes renales en pacientes con RVU ya que permite: cuantificación de la función diferencial de los riñones, evalúa los defectos corticales, diagnostica la presencia de cicatrices renales y sugiere infección aguda ante la presencia de áreas con deficiencia de captación de

Grado I: Reflujo hacia el uréter sin dilatación. Grado II: Reflujo hacia la pelvis y cálices renales sin dilatación. Grado III: Dilatación leve-moderada del uréter y embotamiento mínimo de fónices. Grado IV: Tortuosidad ureteral moderada y dilatación de la pelvis y cálices renales. Grado V: Dilatación intensa de uretral, pelvis y cálices, pérdida del perfil papilar y tortuosidad ureteral. Fuente: Diamond DA Mattoo TK. Endoscopic Treatment of Primary Vesicoureteral Reflux. N Engl J Med. 2012; 366:122.



fotones(1). Sin embargo, se debería realizar 6 meses después de la resolución de una infección aguda para permitir la resolución de las lesiones reversibles. El DMSA no diferencia entre las cicatrices renales congénitas y las adquiridas(14).

La evaluación de pacientes con el hallazgo prenatal de hidronefrosis consiste en la realización de un ultrasonido posnatal y una CUMS. Si se revela la presencia de reflujo, este usualmente es de alto grado y ocurre con mayor frecuencia en el sexo masculino.

Después del diagnóstico, se debe medir y monitorear la talla, el peso y la presión arterial. En presencia de cicatrices renales, se debe cuantificar la creatinina sérica. En estos pacientes, se recomienda la evaluación periódica de la orina para detectar infección y/o proteinuria(10).

TRATAMIENTO:

El grado de RVU a menudo resuelve o mejora conforme avanza el crecimiento y la maduración de la vejiga. Los grados más bajos de RVU tienen mayor posibilidad de resolver que los más altos. En el caso de los grados I y II ya sean unilateral o bilateral, la probabilidad de resolución es comparable con independencia de la edad al momento del diagnóstico. En el caso del grado III, una edad más temprana al momento del diagnóstico y la unilateralidad se asocian con mayor frecuencia a resolución espontánea. El grado IV unilateral es más probable que resuelva espontáneamente que el bilateral. Y por último, la resolución espontánea del RVU grado V es infrecuente(4,10). La edad media para la resolución espontánea es de 6 años de edad(4,10).

El objetivo del tratamiento es prevenir la pielonefritis, así como, la lesión renal y otras complicaciones de RVU. El tratamiento usualmente se divide en manejo observacional, médico y quirúrgico, el cual se debe individualizar de acuerdo a los factores de riesgo del paciente(10).

MANEJO OBSERVACIONAL:

El objetivo terapéutico se dirige a minimizar el riesgo de ITU mediante la modificación del comportamiento, como: la micción programada durante el día, corroborar la eliminación fecal regular, incremento en la ingesta de líquidos, evaluación periódica del vaciado vesical y tratamiento adecuado de las ITUs. Este manejo es más conveniente para niños con RVU de grados I y II. Así como, ciertos casos con RVU persistente en niños mayores con riñones normales que no han presentado la clínica de pielonefritis(10).

MANEJO MÉDICO:

En la mayoría de los pacientes el enfoque inicial con antibióticos profilácticos y corrección de la disfunción vesical e intestinal mediante la modificación del comportamiento(15). Este manejo se basa en dos principios: 1) el RVU estéril no ocasiona daño en los riñones y 2) se espera la resolución espontánea en la mayoría de niños(1).

El agente etiológico más frecuente encontrado en las ITUs es *Escherichia.coli*, por lo tanto, los agentes antimicrobianos más apropiados para la profilaxis incluyen: trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMZ), trimetoprim solo (TMP), nitrofurantoína o cefalexina. Ya que, con el aumento de la resistencia antibiótica de *E.coli*, la ampicilina y la amoxicilina son menos



efectivos(14). Cabe destacar, que se recomienda evitar el uso de trimetoprim sultametoxazol durante el periodo neonatal por el riesgo de trombocitopenia inducida(14,16).

La dosis profiláctica del agente antimicrobiano es de un cuarto a un medio de la dosis terapéutica para infección aguda. Las siguientes son las dosis recomendadas(14):

- TMP-SMZ: TMP 2 mg/kg en una dosis o 5mg/kg de TMP dos veces por semana.
- Nitrofurantoína: 1 a 2 mg/kg en una dosis.
- Cefalexina: 10mg/kg en una sola dosis.
- Ampicilina: 20mg/kg en una sola dosis.
- Amoxicilina: 10mg/kg en una sola dosis(14).

Así mismo, existe un ensayo de intervención aleatoria para niños con reflujo vesicoureteral (RIVUR), el cual fue diseñado para abordar controversias relacionadas con el uso de profilaxis antibiótica versus al manejo observacional del RVU(15). El cual llego a la conclusión, que la profilaxis antibiótica se ha asociado a una reducción importante del riesgo de recurrencia de ITU, no así, de la aparición de cicatrices renales. Además, mostro evidencia del aumento de la resistencia antibiótica(17,18,19,20).

La duración de la terapia profiláctica antimicrobiana y la potencial necesidad de intervención quirúrgica, dependen de: edad del paciente, severidad del reflujo, frecuencia de las ITUs, tolerancia del paciente, adherencia al tratamiento o la presencia y severidad de cicatrices renales(14).

MANEJO QUIRÚRGICO:

Se recomienda el manejo quirúrgico para aquellos pacientes con: alto grado de reflujo

(III,IV o V), terapia antibiótica profiláctica ineficaz, falta de adherencia al tratamiento profiláctico, presencia de cicatrices renales progresivas y en niñas con reflujo que persiste hacia la puberdad(5). Una contraindicación relativa para el manejo quirúrgico es la disfunción miccional por el riesgo de recurrencia postoperatoria del RVU(5).

El procedimiento estándar consiste en la re implantación ureteral abierta con una tasa de éxito del 98% en la eliminación del RVU grados I-IV(5,10). Para el RVU grado V la tasa de éxito es aproximadamente del 80%(10).

En pacientes con RVU de grados III y IV el riesgo de pielonefritis es menor posterior a la corrección quirúrgica abierta versus el manejo médico. La reparación quirúrgica no mejorará la cicatrización ni la función renal(10).

CONCLUSIÓN:

El RVU se diagnostica comúnmente tras el seguimiento de una ITU y prenatalmente ante el hallazgo de hidronefrosis. La clave en su diagnóstico es mantener un alto índice de sospecha en pacientes que han presentado una ITU febril. El diagnóstico definitivo se confirma con la realización del CUMS, que clasifica el RVU según su severidad del I-V. La meta en el manejo es prevenir complicaciones como daño renal. El tratamiento de elección es el uso de profilaxis antibiótica continua para evitar ITUs a recurrencia. También, muchos pacientes con bajo grado de RVU presentan resolución espontanea. El manejo quirúrgico se reserva para pacientes con alto grado de reflujo y aquellos con falla en el tratamiento médico.



REFERENCIAS

1. Decter RM. Vesicoureteral Reflux. *Pediatr Rev* [Internet]. 2001 [Consultado 15 Noviembre 2019]; 22:205-209. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/pir.22-6-205>
2. Cosentino M Caffaratti J Bujons A Garat JM Villavicencio H. Reflujo vesicoureteral, Tratamiento endoscópico. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2013 [Consultado 17 Noviembre 2019]; 111:349-352. Disponible en: <https://doi.org/10.5546/aap.2013.349>
3. Wein AL Kavoussi LR Partin AW Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 2016 [Consultado 15 Noviembre 2019]; 11th ed:3134-3138.
4. Bundy DG. Vesicoureteral Reflux. *Pediatr Rev* [Internet]. 2007 [Consultado 16 Noviembre 2019]; 28:e6-e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/pir.28-2-e6>
5. Diamond DA Mattoo TK. Endoscopic Treatment of Primary Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 [Consultado 15 Noviembre 2019]; 366:1218-1226. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMct1108922>
6. Arena S Lacona R Impellizzeri P Russo T et al. Physiopathology of vesico-ureteral reflux. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2016 [Consultado 14 Noviembre 2019]; 42:1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0316-x>
7. Lee K Gee H Shin J. Genetics of vesicoureteral reflux and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Investig Clin Urol* [Internet]. 2017 [Consultado 18 Noviembre 2019]; 58:S4-S13. Disponible en: <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.S1.S4>
8. Kaefer M Curran M Treves et al. Sibling Vesicoureteral Reflux in Multiple Gestation Births. *Pediatrics* [Internet]. 2000 [Consultado 17 Noviembre 2019]; 800-803. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.800>
9. Hajiyev P Burgu B. Contemporary Management of Vesicoureteral Reflux. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2017 [Consultado 16 Noviembre 2019]; 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.08.012>
10. Nelson W Kliegman R St Geme J et al. *Nelson textbook of pediatrics*. 2016 [Consultado 16 Noviembre 2019]; 20th ed:2562-2566.
11. Shaikh N Hoberman A Keren R et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. *Pediatrics* [Internet]. 2015 [Consultado 17 Noviembre 2019]; 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2982>



12. Skoog S Peters C Arant B et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. J Urol [Internet]. 2010 [Consultado 18 Noviembre 2019]; 1146. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.066>
13. Johnson CE Corey HE Elder JS. Urinary Tract Infections in Childhood. Consensus in Pediatrics [Internet]. 2003 [Consultado 17 Noviembre 2019]; 3.
14. Feld LG Mattoo TK. Urinary Tract Infections and Vesicoureteral Reflux in Infants and Children. Pediatr Rev [Internet]. 2010 [Consultado 18 Noviembre 2019]; 31:451-463. <https://doi.org/10.1542/pir.31-11-451>
15. Lee T Park J. Vesicoureteral reflux and continuous prophylactic antibiotics. Investig Clin Urol [Internet]. 2017 [Consultado 15 Noviembre 2019]; 58:S34. Disponible en: <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.S1.S32>.
16. Reese JA, Nguyen LP, Buchanan GR et al. Drug-Induced Thrombocytopenia in Children. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2013 [Consultado 16 Noviembre 2019]; 60:1975-1981. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.24682>
17. Hoberman A Greenfield SP Mattoo TK et al. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. N Engl J Med [Internet]. 2014 [Consultado 18 Noviembre 2019]; 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401811>
18. Wald ER. Vesicoureteral Reflux. The Role of Antibiotic Prophylaxis. Pediatrics [Internet]. 2006 [Consultado 19 Noviembre 2019] ;117:919-922. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2139>
19. Montini G Rigon L Zucchetta P et al. Prophylaxis After First Febrile Urinary Tract Infection in Children? A Multicenter, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. Pediatrics [Internet]. 2008 [Consultado 16 Noviembre 2019] ;112:1064-1071. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3770>
20. Wang HS Gbadegesin RA Foreman JW et al. Efficacy of Antibiotic Prophylaxis in Children with Vesicoureteral Reflux: Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol [Internet]. 2015 [Consultado 18 Noviembre 2019]; 193:1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.08.112>



Posición al dormir de la gestante y su asociación con óbito fetal.

The pregnant woman's sleeping position and its association with fetal death.

Pág. 126,131

Recibido: 17-05-2020

Aceptado: 19-06-2020

Dra. Carolina Lobo¹

Dra. Natalia Serna²

Dra. Valery Salazar³

1,2,3. Médico General, Trabajador Independiente. San José, Costa Rica.

RESUMEN

El óbito fetal, continúa siendo una condición de gran importancia a nivel mundial, siendo uno de los escenarios a los que se les debe prestar especial atención y cuidado, realizando un principal enfoque durante la atención prenatal, para así lograr objetivizar los factores de riesgo que podrían desencadenar un desenlace fatídico para la madre y el feto, y de este mismo modo modificarlos y prevenirlos, principalmente.

El óbito fetal ha sido estudiado a lo largo de los años, en dónde se ha llegado a la conclusión que existen factores de riesgo modificables y no modificables relacionados con esta condición, de modo que se han realizado campañas para contrarrestar estas condiciones y así obtener un resultado favorable del embarazo, con

un único objetivo de disminuir la recurrencia e incidencia de los óbitos fetales. Como ya se mencionó previamente, existen múltiples factores que influyen directa o indirectamente en la prevalencia del óbito, entre los cuales se destaca: la raza, comorbilidades de la madre, obesidad, tabaquismo, e inclusive en los últimos años se ha visto la relación entre la posición que la madre adopta al dormir principalmente en el último trimestre de embarazo y la prevalencia del óbito fetal, por esta razón ha sido de vital importancia estudiar este tipo de relaciones y poder evitarlas para prevenir este terrible acontecimiento.

PALABRAS CLAVE

Óbito fetal, factores de riesgo, mujer embarazada, decúbito supino



ABSTRACT

Fetal death continues to be a condition of great importance worldwide, being one of the scenarios to which special attention and care should be given, with a main focus during prenatal care, in order to objectify the risk factors that they could trigger a fatal outcome for the mother and the fetus, and in the same way modify and prevent them, mainly.

Fetal death has been studied over the years, where it has been concluded that there are modifiable and non-modifiable risk factors related to this condition, so campaigns have been carried out to counteract these conditions and thus obtain a favorable result of pregnancy, with a single objective of reducing the recurrence and incidence of fetal deaths. As previously mentioned, there are multiple factors that directly or indirectly influence the prevalence of death, among which it stands out: race, maternal comorbidities, obesity, smoking, and even in recent years the relationship between the position that the mother adopts when sleeping mainly in the last trimester of pregnancy and the prevalence of stillbirth, for this reason it has been of vital importance to study these types of relationships and to be able to avoid them to prevent this terrible event.

KEYWORDS

Fetal death, risk factors, pregnant woman, supine decubitus

INTRODUCCIÓN

El término óbito fetal consiste en el nacimiento de un recién nacido sin signos vitales a partir de las 20 semanas de embarazo en adelante. Según la

zona en la que se desarrolle el término se define muerte fetal entre ≥ 16 semanas a ≥ 28 semanas de gestación y se habla de una variabilidad de peso al nacer entre ≥ 400 gramos hasta ≥ 1000 g. Otra subclasificación en la que se puede encontrar este grupo consiste en óbitos fetales tempranos, los cuales ocurren entre las 20 y 27 semanas de gestación y óbitos fetales tardíos, estos son los que ocurren a las 28 semanas de embarazo o más. Por otra parte, la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como muerte fetal aquella que ocurre antes de la expulsión completa del feto por parte de la madre, independientemente de la duración del embarazo.

En comparación, la definición que otorga el Centro Nacional de Estadística de los Estados Unidos consiste en la muerte fetal después de la semana 20 de embarazo, el cual hace hincapié en la división de muerte fetal temprana (20 a 27 semanas), muerte fetal tardía (28 a 36 semanas) y muerte fetal a término (> 37 semanas). Por otro lado, así mismo como ellos, la Alianza Internacional de Óbito Fetal sugiere que se haga la aclaración con los diferentes requisitos, ya que definen la mayoría de óbitos fetales como los que se producen a las ≥ 20 semanas de gestación y / o ≥ 350 g de peso al nacer; usan las 20 semanas de gestación como el umbral de edad gestacional para distinguir una muerte fetal del producto de una pérdida temprana del embarazo. Sin embargo, de manera global se realiza el diagnóstico de óbito fetal mediante la comprobación de ausencia de signos vitales, tales como respiración, latidos cardiacos, pulsaciones del cordón umbilical o movimiento voluntario por parte del feto.

Por otro lado, como todo en la medicina se hace énfasis en la previsión de enfermedades y condiciones; así mismo con óbito fetal no es la



excepción, ya que se han generado alternativas para identificar aspectos maternos como el estilo de vida, síntomas durante el embarazo y hábitos de la madre durante el mismo con lo cual se ha asociado y estudiado, entre otros factores, la relación que existe entre la posición decúbito supino en horas de descanso por parte de la madre y el riesgo de muerte fetal tardía.

DISCUSIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

La muerte fetal tardía sigue considerándose un problema de salud pública, dónde se calcula aproximadamente una tasa de mortalidad fetal tardía (después de la semana 28) del 1.3 a 8.8 por cada 1000 nacidos vivos en países desarrollados.

En un inicio (1980) se determinó que las muertes fetales se daban en 35 fetos por cada 1000 nacimientos vivos, sin embargo, al 2015 se dio una disminución llegando a cifras de 15 muertes por cada 1000 nacido vivos, se dice que esta reducción se ha asociado principalmente al mejor acceso a la salud que existe y al hecho que se ha dado un mejor manejo a la mujer embarazada. Así mismo se ha visto que la tasa de muertes fetales varía dependiendo de la zona en la que se estudie el caso ya que en zonas de mejores recursos y servicios, las muertes fetales se ven con menor frecuencia en relación con los países de bajos recursos.

Se ha visto que un 30% de las muertes fetales tardías se clasifican como inexplicables, no obstante existen múltiples estudios que sustentan la presencia de factores de riesgo de muerte fetal modificables y no modificables entre los cuales destacamos:

- **Raza negra:** se han descrito datos de mortalidad fetal en aquellos de raza negra no hispanos de 10.53 muertes por 1000 nacimientos vivos y muertes fetales, estos se han comparado con los blancos no hispanos en los cuales se observó 4.88 muertes por 1000 nacimientos vivos y muertes fetales. Esto se ha relacionado con la poca adherencia por parte de la mujer de raza negra al sector de salud ya sea previo a la concepción, así mismo como menores ingresos, estrés y racismo, por lo cual los principales precursores de muerte fetal en este grupo etario se pueden atribuir a la factores étnicos, conductuales y ambientales.

- **Extremos de edad:** se ha visto que la tasa de muertes fetales es mayor en madres adolescentes y las mujeres de 35 años o más. Esto debido a la falta de maduración por parte del sistema reproductor de dichas mujeres y al aumento de las comorbilidades asociadas en la mujer, respectivamente.

- **Estado civil, principalmente soltería:** Se han realizado estudios en los cuales se han comparado grupos de mujeres de la misma etnia y similares condiciones en donde la única diferencia fue su estado civil y en aquellas quienes eran solteras, la muerte fetal aumentó en un 44%, ya que esto puede afectar la disponibilidad de recursos necesarios, emocionales y financieros.

- **Gestación múltiple:** se ha visto que las muertes fetales se incrementan con el aumento del número de fetos, 2.5 veces mayor para gemelos que para solteros, cinco veces mayor para trillizos o más.

En varios estudios se ha mencionado la relación con la posición que adopta la madre al dormir y el óbito fetal, en los cuales se ha reportado que las madres que adoptan una posición en decúbito supino durante el tercer trimestre de



embarazo, incrementan el riesgo de un 2,3 a un 8,0 de probabilidades de sufrir un óbito fetal.

HIPÓTESIS Y CAMBIOS HEMODINAMICOS

La hipótesis principal se basa en que la posición de cúbito lateral derecho y principalmente decúbito supino, se asociarían con un mayor riesgo de muerte fetal tardía, esto debido a los cambios fisiopatológicos que suceden al adoptar tal posición durante el último trimestre de gestación.

Los cambios sugeridos, principalmente hemodinámicos se describen como: una reducción del gasto cardíaco de un 16.4- 20%, reducción del flujo sanguíneo en extremidades inferiores de hasta un 45%, reducción del flujo sanguíneo uterino además de los efectos fetales adversos que se aluden especialmente a una reducción de la resistencia y pulsatilidad Doppler en la arteria cerebral media (una respuesta fetal a la hipoxia), estos cambios son atribuidos mayoritariamente a la compresión aortocava del útero grávido en el tercer trimestre de gestación que ha sido demostrado mediante imágenes de RNM.

ESTUDIOS RELACIONADOS

Los datos que se tuvieron en cuenta durante los estudios de casos y controles de Nueva Zelanda y Ghanaian que relacionan muerte fetal con la posición de dormir de la madre incluyeron: estilo de vida, atención prenatal, etnia, paridad e información sobre las prácticas del sueño de las mujeres gestantes, tomando como referencia la última noche (que se describe como la noche anterior a la muerte fetal tardía), y la posición habitual para ir a dormir en la última semana, que se clasificó cómo: decúbito lateral izquierdo, decúbito lateral derecho, supino e inquieto. 1

Se determinó durante un periodo de cuatro años que la prevalencia de la posición supina del sueño como factor de riesgo para muerte fetal fue de un 5% tomando la posición del sueño como univariable, de modo que las mujeres que se fueron a dormir en la posición decúbito supino la última noche tuvieron un riesgo general de 3.7 veces mayor de muerte fetal tardía, este riesgo es independiente a otros factores de riesgo comunes para la muerte fetal tardía tales como: obesidad, edad materna avanzada, pequeño para edad gestacional y tabaquismo, lo que sugiere que la relación entre la posición al dormir y muerte fetal tardía puede ser causal, es biológicamente aceptable y potencialmente modificable.

CONCLUSIÓN

El óbito fetal continúa siendo una de las situaciones que se presenta frecuentemente tanto en países desarrollados como los subdesarrollados, de modo que establecer las relaciones entre los factores de riesgo que pueden ser potencialmente modificables es el principal pilar para prevenirlo.

La posición al dormir de la madre, principalmente decúbito lateral derecho y decúbito supino, debe de ser una de las variables que los médicos, en cualquier rango, debe prestar importante atención, especialmente si la madre gestante se encuentra en el tercer trimestre de embarazo, ya que se ha visto su fuerte relación con óbito fetal, aumentando su prevalencia hasta en un 5% de los casos.

Fomentar una posición decúbito lateral izquierdo durante este periodo podría generar un impacto positivo y evitar un desenlace fatídico, esto es debido principalmente a los cambios



hemodinámicos que se producen en este periodo, que son descritos como un incremento en la fracción de eyección en un 35% a las 32 semanas de gestación, y un incremento del gasto cardíaco de hasta un 28.5% al final del embarazo, de modo que la modificación de la posición que adopta la madre al dormir durante las últimas semanas de gestación es un factor de riesgo potencialmente modificable y biológicamente aceptado.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson, N. H. (2019, octubre 2). Association of Supine Going-to-Sleep Position in Late Pregnancy With Reduced Birth Weight: A Secondary Analysis of an Individual Participant Data Meta-analysis. Recuperado 15 de febrero de 2020, de <https://pure.hud.ac.uk/en/publications/association-of-supine-going-to-sleep-position-in-late-pregnancy-w>

C Fretts, MD, R., & Spong, MD, Mphc. (2020, febrero 21). Late fetal death and stillbirth: Incidence, etiology, and prevention. Recuperado 30 de marzo de 2020, de https://www.uptodate.com/contents/late-fetal-death-and-stillbirth-incidence-etiology-and-prevention?search=obito%20fetal%20y%20obesidad%20materna&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

Cronin , R. S., Li , M., Thompson , J. M. D., Gordon , A., Raynes-Greenow , C. H., Heazell , AE. P., ... McCowan , L. M. E. (2019, abril 2). An Individual Participant Data Meta-analysis of Maternal Going-to-Sleep Position, Interactions with Fetal Vulnerability, and the Risk of Late Stillbirth. Recuperado 15 de marzo de 2020, de <https://secure.jbs.elsevierhealth.com/action/cookieAbsent?code=null>

Heazell, A., Li, M., Budd, J., Thompson, J., Stacey, T., Cronin, R., ... McCowan, M. (2017, noviembre 20). OBGYN. Recuperado 19 de marzo de 2020, de <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/action/cookieAbsent>

Humphries, A., Mirjalili, S. A., Tarr, G. P., Thompson , J. M. D., & Stone, P. (2018, junio 3). The effect of supine positioning on maternal hemodynamics during late pregnancy. Recuperado 25 de marzo de 2020, de <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2018.1478958?scroll=top&needAccess=true>

McCowan, L. M. E. (2017, junio 13). Going to sleep in the supine position is a modifiable risk factor for late pregnancy stillbirth; Findings from the New Zealand multicentre stillbirth case-control study. Recuperado 1 de febrero de 2020, de <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0179396>



pubmeddev. (2011, junio 27). Quantitative cardiovascular magnetic resonance in pregnant women: cross-sectional analysis of physiological parameters throughout pregnancy and the... - PubMed - NCBI. Recuperado 18 de febrero de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708015>

Robertson , N. T., Turner, J. M., & K, S. (2019, agosto 1). Pathophysiological changes associated with sleep disordered breathing and supine sleep position in pregnancy. ScienceDirect, 46(2019). Recuperado de <https://www.sciencedirect.com>

Silver, R. M. (2019, abril 1). Maternal Going to Sleep Position and Late Stillbirth: Time to Act but With Care. Recuperado 17 de marzo de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6543170/>

T, S. (2012, agosto 28). Sleep position and risk of late stillbirth. Recuperado 20 de febrero de 2020, de <https://europepmc.org/article/PMC/3428675>



Meningoencefalitis Amebiana, revisión de tema.

Amoebic Meningoencephalitis, review of literature.

Pág. 132,143

Recibido: 14-05-2020

Aceptado: 06-07-2020

Dra. Maribel Baraquiso Pazos¹

Dra. Luisana Guier Bonilla²

Dr. Ariel Mendelewicz Montero³

1,2,3. Médico General, Trabajador Independiente. San José, Costa Rica.

RESUMEN:

Las infecciones del sistema nervioso central por amebas son una entidad poco frecuente, sin embargo, se caracterizan por una extrema virulencia y un pronóstico devastador. *Naegleria fowleri* es la ameba responsable de producir meningoencefalitis amebiana primaria. Los géneros *Acanthamoeba* y *Balamuthia*, otro tipo de amebas, son los agentes etiológicos de la encefalitis granulomatosa amebiana, que pese a tener un curso más lento y una menor virulencia presentan una letalidad casi tan elevada como la *Naegleria fowleri*. Debido a los síntomas inespecíficos, estas infecciones suelen ser simular cuadros bacterianos, virales u otros no infecciosos. La alta sospecha diagnóstica sobre todo en pacientes con antecedente de exposición reciente con aguas contaminadas, resulta fundamental a la hora de abordar estos casos. Se han utilizado diferentes esquemas de tratamiento; no obstante, no se ha establecido

una terapia eficaz y el desenlace sigue siendo fatal en la gran mayoría de los casos.

PALABRAS CLAVE:

Meningoencefalitis, Sistema Nervioso Central, Ameba, Infecciones Protozoarias del Sistema Nervioso Central.

ABSTRACT:

Amoebic infections of the central nervous system are a rare entity, yet they are characterized by extreme virulence and a devastating prognosis. *Naegleria fowleri* is the amoeba responsible for the development of primary amoebic meningoencephalitis. *Acanthamoeba* and *Balamuthia* genus, which are other types of amoeba, are the etiologic agents of amoebic granulomatous encephalitis. Despite having a slower course and being less virulent, these agents have a lethality almost as high



as *Naegleria fowleri*. Due to the non-specific symptoms, these infections can simulate bacterial, viral or non infectious causes. High suspicion should be placed on this diagnosis, particularly when dealing with a history of recent exposure to possibly contaminated waters. Different treatment options have been used; however, effective therapy has not been established and the outcome remains fatal in the vast majority of cases.

KEY WORDS:

Meningoencephalitis, Central Nervous System, Ameba, Central Nervous System Protozoal Infections.

Introducción:

Las amebas de vida libre se encuentran alrededor de todo el globo terrestre (1). Los géneros *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *Naegleria* son las que pueden llegar a invadir el sistema nervioso central (SNC) y causar una enfermedad grave, y en la mayoría de los casos, con un desenlace letal (2, 3-6). A pesar de que su prevalencia a nivel mundial no es frecuente, su mortalidad es muy alta, con muy pocos sobrevivientes (3, 4, 6-12).

Las infecciones amebianas fueron documentadas en 1965 por Malcolm Fowler y Rodney Carter; sin embargo, no fue hasta 1966 que Calvin Butt, patólogo americano, utilizó por primera vez el término meningitis amebiana primaria después de describir tres infecciones asociadas a la exposición de aguas contaminadas (12). Al ser una entidad sin datos diagnósticos característicos y poca frecuencia, los pacientes afectados dependen de una identificación expedita y pronto inicio de tratamiento. El rápido deterioro provocado por estas infecciones

disminuye las posibilidades de recuperación, sólo un diagnóstico temprano podría llegar a evitar un desenlace fatal (7, 8).

Debido a la reciente aparición de nuevos casos de meningoencefalitis amebiana en Costa Rica, este tema cobra mayor relevancia. Por este motivo, el objetivo de la presente revisión bibliográfica se basa en caracterizar la meningoencefalitis amebiana y su cuadro clínico, con el fin de contribuir para que se establezca una sospecha clínica razonable y un diagnóstico oportuno, y de esta manera lograr la supervivencia de una mayor cantidad de pacientes.

MÉTODOS:

Para la redacción de esta revisión se realizó una búsqueda de artículos y publicaciones científicas en bases de datos como: The Journal of Infectious Diseases (JID), PubMed y Google Scholar con la frase “Meningitis amebiana, “Encefalitis por amebas” “*Naegleria fowleri*”. Se tomaron en cuenta únicamente artículos en idiomas inglés y español, los cuales estuvieran indexados en revistas digitales con un Digital Object Identifier System (DOI). Todos los artículos utilizados fueron publicados en el período 2015-2020. En total se recopilaron 25 artículos, de los cuales únicamente se tomaron en cuenta 23. Los 2 artículos excluidos no contenían información clínicamente significativa para esta revisión.

EPIDEMIOLOGÍA

El organismo protista termofílico *Naegleria fowleri* (13), puede encontrarse en suelos y fuentes de aguas frescas como ríos, lagos y aguas termales (4-6, 8-10, 12-15). Muy pocos casos se han hallado en aguas de piscinas cloradas y agua de grifo, (12). Se ha



reportado su presencia en todas las partes del mundo, excepto en la Antártica (9, 14), con un predominio en los países tropicales (3, 4, 15). Cabe recalcar que se han reportado casos en Missouri y Minnesota, por lo que su presencia en aguas templadas no es exclusiva (11,12).

A la actualidad, se han reportado aproximadamente entre 300 y 440 casos de ME por *Naegleria* a nivel mundial desde su aparición en 1965. La mayoría de los casos han sido en Estados Unidos (EEUU), Australia y Francia (4, 6, 10). En EEUU, se diagnostican aproximadamente 8 casos anuales (11, 16), con mayor frecuencia en la región sur de este país (12-14). Según reportes del Ministerio de Salud de Costa Rica, en la última década, se han registrado 3 casos de meningoencefalitis amebiana primaria, un caso en el 2014 y dos en el 2020, todos reportados en pacientes relacionados a la exposición a aguas termales (17, 18).

La incidencia ha aumentado globalmente, consecuencia del aumento de la temperatura global (9, 16). Es una infección que predomina durante el verano, sobre todo en la población joven masculina (9, 14), asociado con actividades acuáticas recreativas (14) y a la entrada del patógeno por vía nasal (8). Es una enfermedad subdiagnosticada debido a su corto período de incubación y su agresividad si no se trata de forma precoz (5, 6).

Por otra parte, los organismos del género *Acanthamoeba* son protozoarios más ubicuos encontrados en agua, suelo o aire, y se ha encontrado incluso en plantas nucleares, agua mineral embotellada, humidificadores, aire acondicionado y equipos de diálisis, entre otros (3, 4, 7, 9, 12). Se han diagnosticado aproximadamente 150 casos a nivel global (4, 9). Además, puede ocurrir en cualquier época

del año (9). Esta patología afecta principalmente, pero no de forma exclusiva, a pacientes inmunocomprometidos, con una prevalencia de hasta un 61% de los casos totales afectados por este microorganismo (3, 7, 9).

Con respecto al agente de *Balamuthia mandrillaris*, se han reportado aproximadamente 200 casos alrededor del mundo, en todos los continentes excepto en África (4); en EEUU se han reportado en su mayoría en California, Texas y Arizona (9, 12). A diferencia de los patógenos mencionados anteriormente, este organismo no tiene predisposición en cuanto al estado inmunológico del huésped o clima de la región; además, tiene una prevalencia que se mantiene estable a lo largo de todo el año (9). Sin embargo, se ha visto que tiene una predominancia en pacientes hispanos, con hasta un 50% de los casos, probablemente por la combinación de factores como la susceptibilidad genética y la exposición ambiental (4, 12).

ETIOLOGÍA:

Se han descrito dos entidades clínicas distintas asociadas a la infección por las amebas; la meningoencefalitis amebiana primaria (MAP) causada por *Naegleria fowleri*, y la encefalitis granulomatosa amebiana (EGA), secundaria a infección por *Acanthamoeba spp.* o *Balamuthia mandrillaris* (2, 3, 8, 9, 12, 14, 19, 20). Dentro de las 40 especies del género *Naegleria*, *N. fowleri* es la única que es patogénica en humanos y de los géneros de *Balamuthia*, la única especie capaz de producir una infección a nivel del SNC en las personas corresponde a *B. mandrillaris* (3, 6, 12).

N. fowleri es popularmente conocida como la “ameba come cerebros” (5, 8, 12, 15, 21). Clásicamente se encontraba en áreas calientes;



sin embargo, el cambio climático ha contribuido a su expansión geográfica (3, 4, 8, 12, 14, 15).

La MAP se caracteriza por tener una evolución aguda, fatal y fulminante, además suele presentarse en niños y adultos jóvenes previamente sanos, después de exponerse y tener contacto con cuerpos de agua contaminados especialmente durante el verano (2, 4, 5, 8, 12, 14, 15, 21). Se desconoce el motivo por el cual existen personas expuestas diariamente a *N. fowleri* que no presentan patología alguna y se continúan haciendo estudios para comprenderlo (12).

Por otro lado, la EGA se ha descrito tanto en pacientes inmunodeficientes como en pacientes inmunocompetentes; esto la convierte en una amenaza para la sociedad debido a su alta morbimortalidad (2, 7). Algunos de los pacientes más propensos a presentar una EGA son aquellos pacientes con patologías como VIH, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico. También en pacientes en tratamiento para cáncer o trasplantados de órganos que reciben terapia inmunosupresora (7).

PATOGÉNESIS

Existen dos formas patógenas el ciclo de vida de todas las amebas, los quistes y los trofozoítos. La forma quística se forma luego de exponerse a condiciones ambientales adversas (3, 7). Por otra parte, los trofozoítos son la forma activa del parásito, y son responsables de causar la infección invasiva en el ser humano (9, 22). Una particularidad de *N. fowleri*, es que además de los trofozoítos y los quistes, también presenta una forma flagelada, que le permite sobrevivir en condiciones ambientales adversas (3, 6, 8, 9, 15).

La MAP se produce por introducción accidental de *N. fowleri* a través de la cavidad nasal después de sumergirse en agua contaminada con el parásito (2, 3-6, 8, 10, 12, 14, 15, 20-22). Tras un período de incubación de aproximadamente 6 días, inicia el proceso inflamatorio e infeccioso a nivel de SNC (4, 5, 14). Inicialmente, el microorganismo se adhiere a la mucosa respiratoria y a los filetes del nervio olfatorio.

Posteriormente, los trofozoítos invaden el SNC a través de la lámina cribosa del etmoides y producen una respuesta inflamatoria severa, con infiltración de macrófagos y neutrófilos (2-6, 8, 10, 12, 14, 15, 20-22). Esto da como resultado un daño cerebral extenso asociado a lesiones líticas, hemorrágicas y necróticas, que pueden causar la muerte en menos de una semana (2, 4, 8, 20, 21). Habitualmente, debido a su proximidad con el bulbo olfatorio, el lóbulo frontal es la región cerebral más afectada (2, 3, 8, 15, 20).

Varios estudios han demostrado que la infección por *N. fowleri* no se adquiere tras ingerir agua contaminada, ya que la única vía de transmisión descrita es la nasal (12, 15).

Otra de las particularidades de este microorganismo es la presencia de mecanismos y moléculas que le brindan capacidad para invadir el SNC y le permiten evadir la respuesta inmune. Algunos de ellos son los siguientes: la locomoción activa del microorganismo, su gran capacidad de adhesión a la mucosa nasal a través de proteínas de superficie, la producción de proteasas que destruyen el epitelio olfatorio y ciertos sustratos humanos como IgA, IgG,



IgM, colágeno y fibronectina; además, causan la liberación de citoquinas proinflamatorias (5, 9, 15, 22).

La MAP se caracteriza por tener una presentación aguda, a diferencia de la EGA, la cual es clásicamente una infección crónica, con un período de incubación de semanas a meses (2, 3, 10).

La patogénesis de la EGA no está completamente comprendida; sin embargo, se cree que afecta el SNC por diseminación hematogena, distribuyéndose a través de la arteria cerebral media al lóbulo frontal, temporal y parietal (3, 9, 20).

Los trofozoítos ingresan al torrente sanguíneo a través de lesiones en piel o del tracto respiratorio inferior y con menor frecuencia a través de los nervios olfatorios (7, 12, 21). Una vez que el trofozoíto invade el SNC, se produce un granuloma necrotizante en el parénquima cerebral, con presencia de células gigantes multinucleadas, quistes, trofozoítos y una vasculitis fibrosa y necrotizante severa (4).

La *Acanthamoeba* posee la particularidad de que hospeda microorganismos endosimbiontes tales como: *Naegleria chlamydophila*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Pseudomonas*, *Burkholderia candidatus*, *Paracaedibacter symbiosus*, *Betaproteobacterium*, *Amoebophilus asiaticus*, *Salmonella* y *Vibrio*. Esta cualidad le permite a los microorganismos mencionados anteriormente, adaptarse a las células fagocíticas de los mamíferos y generar resistencias frente a condiciones ambientales adversas, aumentando así, la patogénesis de estos organismos (7).

A continuación se presenta una tabla con las

principales diferencias entre la MAP y la EGA.

Tabla 1. Etiopatogenia de patógenos causantes de encefalitis amebiana. Tabla adaptada y modificada del artículo (2-10, 12, 14, 15, 21).

Patología	Meningoencefalitis amebiana primaria	Encefalitis granulomatosa amebiana
Agentes etiológicos	<i>Naegleria fowleri</i>	<i>Acanthamoeba spp.</i> <i>Balamuthia mandrillaris</i>
Puerto de entrada	Cavidad nasal, bulbo olfatorio	Lesiones en piel, tracto respiratorio inferior y pocas veces bulbo olfatorio
Tipo de huésped	Inmunocompetente	Inmunocomprometido Inmunocompetente
Factores predisponentes	Exposición a aguas calientes, contaminadas	Contacto con agua o tierra contaminada, inmunosupresión
Distribución ambiental	Aguas frescas de ríos, lagos y aguas termales	Piscinas con agua clorada, aire, tierra, aguas termales, agua de ríos, océanos y lagos
Período de incubación	5-7 días	Semanas - meses

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Las infecciones amebianas del SNC constituyen un cuadro de difícil diagnóstico. Estas meningoencefalitis (ME) se manifiestan de forma muy similar a infecciones virales, bacterianas o incluso tumores cerebrales (4, 9).

De forma general, las manifestaciones de la MAP y de la EGA son similares. Los síntomas iniciales suelen incluir cefalea, irritabilidad, náuseas, mareos y fiebre baja que oscila entre 37,5°C y 38,3°C. Según la progresión y compromiso nervioso, otros síntomas pueden incluir alteración del estado mental, alucinaciones, confusión, déficits neurológicos focales, convulsiones,



diplopía, parálisis de pares craneales, rigidez nuchal o parálisis flácida de extremidades (4, 6, 7, 16, 23). A continuación, se presentarán las manifestaciones clínicas específicas de cada entidad.

MENINGOENCEFALITIS AMEBIANA PRIMARIA:

Es un cuadro de infección aguda, rápidamente evolutiva que puede causar la muerte en menos de 5 días (3, 9). Esta dramática evolución parece relacionarse con la invasión de la cavidad nasal y rápido acceso a las estructuras nerviosas centrales a través del bulbo olfatorio (3, 8, 15, 21). Lo anterior conlleva a edema, necrosis, ME hemorrágica fulminante, leptomeningitis fibrinopurulenta y herniación de estructuras cerebrales, que en muchas ocasiones simula una ME bacteriana fulminante (4, 9, 14, 21).

Una casuística del 2020 compuesta de 256 pacientes con diagnóstico de MAP, clasificó sus síntomas de acuerdo su presentación ya sea temprana o tardía. Los síntomas predominantes en la etapa temprana fueron los pródromos catarrales; mientras que la presentación tardía se caracterizó por presentar síntomas de compromiso neurológico (8, 14).

Tabla 2. Síntomas de presentación más comunes en pacientes con MAP (4, 14)

Síntoma reportado	% de aparición
Fiebre (38,5–41°C)	88
Cefalea bifrontal o bitemporal	82
Náuseas y vómitos	57
Alteración del estado mental	50
Rigidez nuchal	35
Coma	13

Otros hallazgos observables son: fotofobia, letargia, estupor, convulsiones y anomalías del comportamiento, principalmente irritabilidad e inquietud. La diplopía y parálisis de pares craneales III, IV y VI se relacionan con edema cerebral y herniación inminente (4).

Por su parte, el cuadro en niños suele iniciar con rinorrea hialina, disgeusia y alteraciones del olfato luego de 2-5 días de la exposición a fuentes de agua. Posteriormente evoluciona a fiebre, cefalea intensa, vómitos, irritabilidad y un resultado fatal en el transcurso de 7-10 días (21).

Meningoencefalitis Granulomatosa amebiana:

Esta entidad tiene una evolución progresiva, llegando a ser mortal tras 2-3 meses tras su inicio, esto debido a la hipertensión intracraneana (HIC) (4, 7, 9). Se presenta como una encefalitis subaguda-crónica, que cursa con cefalea, meningismo, alteración del estado mental y del comportamiento, afectación del sensorio y déficits neurológicos focales, tales como parálisis de pares craneales, hemiparesias y afasias). Además se acompaña de otros síntomas como fiebre, náuseas, fotofobia, pérdida de la visión y una aparición temprana de convulsiones (4,12, 21).

Los casos de *Balamuthia* pueden tener 2 presentaciones, algunos pacientes desarrollan una lesión cutánea inicial descrita como lesiones ulcerativas crónicas o nódulos eritematosos que preceden el deterioro neurológico semanas a meses después; mientras que otra parte hace el debút con síntomas neurológicos hasta 30 días después de la exposición (4, 9).

Estos agentes poseen la capacidad de simular síndromes vasculares como aneurismas u



oclusiones vasculares cerebrales debido al daño endotelial y aneurismas necrotizantes que producen. Esto lleva a una mayor inflamación en el parénquima cerebral, formación de granulomas y aumento de permeabilidad vascular y finalmente, necrosis tisular (3, 9, 21).

DIAGNÓSTICO

La MAP debe considerarse en aquellos pacientes que presenten una ME clínica y que tengan el antecedente de exposición a aguas contaminadas con el microorganismo; además de la presencia de un líquido cefalorraquídeo (LCR) purulento, pero con ausencia de bacterias (21). El diagnóstico temprano es sumamente importante, aunque puede ser retrasado por la ausencia de signos específicos (4); esto lleva a que tan solo un 27% de los casos se diagnostiquen antemortem (5, 8, 9), por lo tanto, la sospecha diagnóstica se torna verdaderamente relevante.

Como cualquier otra entidad clínica, el diagnóstico de una MAP amerita una anamnesis y un examen físico exhaustivo. La historia clínica constituye un pilar fundamental, que debe indagar acerca del contacto reciente con fuentes de agua contaminadas (5). Asimismo, para orientar el diagnóstico es necesario realizar un análisis de LCR (4-6, 8-10, 21, 22), en el cual se observarán características tales como:

- Leucocitosis con predominio de polimorfonucleares al inicio de la enfermedad.
- Hipoglucorraquia.
- Presión de apertura aumentada, que puede llegar a los 600mmH₂O.
- Presencia aumentada de glóbulos rojos.
- Presencia de trofozoítos en el LCR, con tinciones de Wright-Giemsa.
- Coloración grisácea-amarillento al inicio de la

enfermedad, y en fases más avanzadas tinción de color rojo por el aumento de eritrocitos.

Se ha considerado una tríada diagnóstica, la cual se compone de: aumento de leucocitos en LCR, negatividad del cultivo Gram e historia de exposición a aguas frescas (9). A pesar de lo mencionado anteriormente, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) se considera el método de elección para el diagnóstico del MAP, ya sea en LCR o en tejido cerebral (8, 16).

Las pruebas de imagen se consideran inespecíficas (4); sin embargo, existen hallazgos que pueden orientar el diagnóstico de una MAP. Sin importar la técnica de imagen que se utilice, se ha visto una mayor prevalencia de lesiones en el lóbulo frontal (3). Ahora bien, en la tomografía axial computarizada (TAC) y en la resonancia magnética (RM) se pueden encontrar obliteraciones de las cisternas en el mesencéfalo y el espacio subaracnoideo, y lesiones con reforzamiento periférico (Figura 1) (9, 21, 22). Además, se pueden observar alteraciones a nivel del SNC, borramiento de los surcos corticales, herniación del encéfalo, exudados meníngeos, infartos hemorrágicos, edema cerebral y realce leptomeníngeo, entre otros (5, 6, 21). Se ha descrito en la literatura la presencia de una infección focal única, con edema cerebral difuso y signos de HIC tales como desviación de la línea media y borramiento de los ventrículos y cisternas cerebrales (3).

Por otro lado, la EGA se diagnostica de forma muy similar, pero tiene ciertas características distintivas que se expondrán a continuación. Los hallazgos de las técnicas de imagen son inespecíficos y se ha encontrado mayor afectación, al igual que en las MAP, en el lóbulo frontal (3, 9). Este tipo de meningitis presenta dos patrones que se pueden hallar tanto en la



TAC o como en la RM: uno de ellos es un patrón multifocal con presencia de múltiples lesiones con realce en forma de anillo y edema perilesional; y el otro constituye un patrón pseudotumoral que asemeja una masa grande y solitaria (3, 9, 21).

En cuanto al análisis de LCR, se observa pleocitosis y leucocitosis, con una glucosa que puede estar dentro de los rangos normales o disminuida, y una elevación de moderada a severa de las proteínas. Es raro encontrar los trofozoítos, por lo que el diagnóstico se hace mediante tejido de las lesiones en piel o por material obtenido en biopsias cerebrales (9, 21). Sin embargo, al igual que en la MAP, el diagnóstico definitivo se realiza por medio de PCR, con el aislamiento de especies del género *Acanthamoeba* y *B. mandrillaris* (4, 9).

Es importante tener en cuenta diagnósticos diferenciales como por ejemplo: neoplasias cerebrales, esclerosis múltiple, encefalitis por lupus eritematoso sistémico, leucoencefalopatía multifocal progresiva, infartos, meningitis por otras causas (viral, tuberculosa, bacteriana) o toxoplasmosis cerebral (3).

TRATAMIENTO:

A pesar de que ninguna terapia ha mostrado ser efectiva en el manejo de estas infecciones, y que los tratamientos disponibles presentan una respuesta desfavorable, el objetivo es administrar de forma temprana el fármaco para aumentar su eficacia (3, 15, 21).

Dificultades en procesos de farmacocinética y farmacodinamia hacen que muchos de los agentes actualmente disponibles no logren cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) en concentraciones efectivas para combatir la infección. Algunos de ellos requieren de dosis

altas para ser efectivos y la neurotoxicidad producida impide su uso, por esta razón es que algunos autores han intentado el uso de estos fármacos por vía intratecal. Otro obstáculo para la terapia es que en lugar de ser fármacos bactericidas, son bacteriostáticos (3, 7). Los reportes en la literatura apoyan el uso de terapia combinada con el objetivo de aumentar la eficacia al utilizar mecanismos de acción diferentes (7, 12). La combinación más efectiva y esquema de tratamiento depende más de la tolerancia del paciente, edad, género y condiciones médicas que de su efectividad demostrada (3, 15).

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomienda el uso combinado de TMP-SMX, Rifampicina y Ketoconazol o Fluconazol junto a Sulfadiazina y Pirimetamina para los casos de *Acanthamoeba* (7, 12). Sin embargo, Anfotericina B, macrólidos, Miltefosine, Flucitosina, Sulfadiazina y Pentamidina también han sido utilizados (4). La combinación más exitosa parece incluir: Anfotericina B, TMP-SMX y Rifampicina (3).

El caso de EGA por *Balamuthia*, se han reportado estudios de 4 sobrevivientes los cuales fueron tratados con Pentamidina, Isetionato, Fluconazole, Flucitosina, Sulfadiazina y un macrólido (3, 9, 12).

El tratamiento de MAP se enfoca en la eliminación de la ameba y en la neuroprotección, principalmente en manejo de la HIC (ventriculostomías, terapia hiperosmolar o hiperventilación), hipotermia terapéutica y uso de esteroides (8, 9). El objetivo anti-ameba combate con Anfotericina B el cual es el medicamento de elección (4, 8) asociado a compuestos azolados, Sulfadiazina y Rifampicina (3, 21). En una revisión que estudió a 7 sobrevivientes con



PAM, se demostró que todos fueron tratados con Anfotericina B intravenosa (IV) y 5 con Anfotericina B intratecal. Asimismo, 6 de ellos fueron tratados con compuestos azolados y Rifampicina; 5 de ellos con Dexametasona y 4 recibieron Azitromicina y Miltefosina (4, 14).

PRONÓSTICO:

De forma general, el pronóstico tanto de MAP y EGA es reservado. Ambas entidades terminan siendo fatales en la gran mayoría de casos, aún con tratamiento. Una distinción de lo anterior es que los casos de EGA suelen ser mortales en 1-2 meses (3, 7). En la MAP el desenlace se da en 7-10 días (4).

La gran mayoría de pacientes infectados por *Acanthamoeba* fallece (97-98%) (3,7). El caso de *Balamuthia* no es la excepción con mortalidades que rondan el 98% (12). Infecciones de *Naegleria* tiene reportes de 95-97% de mortalidad (8-11).

Una publicación en 2017 reportó sobrevida del 5% para estas infecciones (3). La cifra se relaciona de forma directa con diagnóstico e intervención temprana, tratamiento agresivo y manejo de la HIC (8).

Conclusiones:

Las infecciones amebianas con tropismo por el SNC son una patología que afecta gravemente al ser humano, y en la mayoría de los casos se consideran entidades letales.

La principal manifestación a nivel de SNC puede ser clasificarse según su etiología, la MAP causada por *N. fowleri*, y la EGA que puede ser causada por organismos del género *Acanthamoeba* y la especie *Balamuthia*

mandrillaris.

Es importante recalcar que el entendimiento de los mecanismos patogénicos de la infección amebiana podría explicar cuáles factores del huésped hacen que sea susceptible al contagio, teniendo en cuenta que son organismos ubicuos que rara vez causan patología en el ser humano.

Tanto la MAP como la EGA constituyen enfermedades con evoluciones muy tórpidas, y debido a su poca prevalencia e inespecificidad muy pocas veces se toman en cuenta en los diagnósticos diferenciales. Por lo tanto, ya que el diagnóstico precoz puede influir en la sobrevida del paciente, es importante tomar en cuenta en todo paciente con meningitis y la tríada diagnóstica de aumento de leucocitos en LCR, negatividad del cultivo Gram y antecedente de exposición a aguas frescas potencialmente contaminadas, la posibilidad de que presente una ME amebiana.

A pesar de la búsqueda de un medicamento que sea eficaz para combatir los casos de ME amebiana, actualmente no existe una terapia estandarizada y la mortalidad es muy alta, con casos excepcionales de sobrevivientes.

Esto puede deberse a la poca prevalencia y subdiagnóstico de la enfermedad, ya que la mayoría de los casos se diagnostican postmortem. Por lo que estudios futuros a fin de definir esto son necesarios.

Conflictos de Interés

Los autores declaran ningún conflicto de interés.



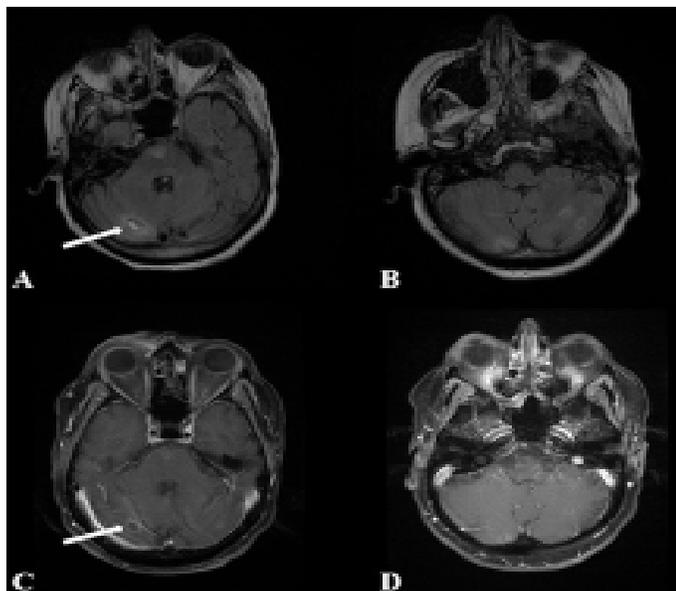


Figura 1. RM de cerebro que muestra lesiones con reforzamiento periférico (A y C), provocadas por *Balamuthia mandrillaris*. Imagen tomada del artículo “The evolving spectrum of amoebic meningoencephalitis” (9).

BLIBLIOGRAFÍA

1. Kenfak A, Eperon G, Schibler M, Lamoth F, Vargas MI, Stahl JP. Diagnostic approach to encephalitis and meningoencephalitis in adult returning travelers. *Clin Microbiol Infc.* 2019; 25 (4): 415-421. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.01.008>
2. Garcia HH, Nath A, Del Brutto OH. Parasitic Infections of the Nervous System. *Semin Neurol.* 2019; 39 (3): 358-368. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693036>.
3. Ong T, Khan N, Siddiqui R. Brain-Eating Amoebae: Predilection Sites in the Brain and Disease Outcome. *J Clin Microbiol.* 2017; 55 (7): 1989-1997. <https://doi.org/10.1128/JCM.02300-16>
4. Król-Turmińska K, Olender A. Human infections caused by free-living amoebae. *Ann Agric Environ Med.* 2017; 24 (2): 254-260. <https://doi.org/10.5604/12321966.1233568>
5. Martínez-Castillo M, Cárdenas- Zúñiga R, Coronado-Velázquez D, Debnath A, Serrano-Luna J, Shibayama M. *Naegleria fowleri* after 50 years: is it a neglected pathogen?. *J Med Microbiol.* 2016; 65 (9): 885-896. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000303>
6. Bellini NK, Santos TM, da Silva MTA, Thiemann OH. The therapeutic strategies against *Naegleria fowleri*. *Exp Parasitol.* 2018; 187:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.02.010>
7. Kalra S, Sharma P, Shyam K, Tejan N, Ghosal U. *Acanthamoeba* and its pathogenic role in granulomatous amebic encephalitis. *Exp Parasitol.* 2020; 208: 107788. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.107788>



exppara.2019.107788

8. Cooper AM, Aouthmany S, Shah K, Rega PP. Killer amoebas: Primary amoebic meningoencephalitis in a changing climate. JAAPA. 2019; 32 (6): 30-35. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000558238.99250.4a>
9. Gompf SG, Garcia C. Lethal encounters: The evolving spectrum of amoebic meningoencephalitis. IDCases. 2019; 15:e00524. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00524>
10. Dzikowiec M, Góralaska K, Blaszkowska J. Neuroinvasions caused by parasites. Ann Parasitol. 2017; 63 (4): 243-253. <https://doi.org/10.17420/ap6304.111>
11. Cope J, Murphy J, Kahler A, et al. Primary Amebic Meningoencephalitis Associated With Rafting on an Artificial Whitewater River: Case Report and Environmental Investigation. Clin Infect Dis. 2018; 66 (4): 548-553. <https://doi.org/10.1093/cid/cix810>
12. Shih R, Koeller K. Bacterial, Fungal, and Parasitic Infections of the Central Nervous System: Radiologic-Pathologic Correlation and Historical Perspectives. Radiographics. 2015; 35 (4): 1141-1169. <https://doi.org/10.1148/rg.2015140317>
13. Zhang LL, Wu M, Hu BC, et al. Identification and molecular typing of *Naegleria fowleri* from a patient with primary amebic meningoencephalitis in China. Int J Infect Dis. 2018; 72: 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.05.001>
14. Gharpure R, Bliton J, Goodman Ali I, Yoder J, Cope J. Epidemiology and Clinical Characteristics of Primary Amebic Meningoencephalitis Caused by *Naegleria fowleri*: A Global Review. Clin Infect Dis. 2020; pii:ciaa520. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa520>
15. Jahangeer M, Mahmood Z, Munir N, et al. *Fowleri*: sources of infection, pathophysiology, diagnosis, and management; a review. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020; 47 (2): 199-212. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13192>
16. Cope JR, Ali IK. Primary Amebic Meningoencephalitis: What Have We Learned in the Last Five Years?. Curr Infect Dis Resp. 2016; 18 (10): 31. <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0539-4>
17. Ministerio de Salud. "Exigen rotulación de advertencia, altura máxima y prohibición de toboganes que desboquen en aguas termales" [Internet]. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud; 2020 [revisado el 25 de junio del 2020]. Disponible en <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/centro-de-prensa/noticias/741-noticias-2020/1541-exigen-rotulacion-de-advertencia-altura-maxima-y-prohibicion-de-toboganes-que-desboquen-en-aguas-termales>.



18. Ministerio de Salud. “Confirmado extraño caso de Meningitis amebiana primaria en joven de 15 años” [Internet]. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud; 2020 [revisado el 25 de junio del 2020]. Disponible en <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/centro-de-prensa/noticias/741-noticias-2020/1528-confirmado-extrano-caso-de-meningitis-amebiana-primaria-en-joven-de-15-anos>
19. Rapalino O, Mullins ME. Intracranial Infectious and Inflammatory Diseases Presenting as Neurosurgical Pathologies. *Neurosurgery*. 2017; 81 (1): 10-28. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx201>
20. Baig AM. Pathogenesis of amoebic encephalitis: Are the amoebae being credited to an ‘inside job’ done by the host immune response?. *Acta Trop*. 2015;148:72-76. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.04.022>
21. Singhi P, Saini AG. Fungal and Parasitic CNS Infections. *Indian J Pediatr*. 2019; 86 (1): 83-90. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2487-x>
22. Grace E, Asbill S, Virga K. *Naegleria fowleri*: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Options. 2015; 59 (11): 6677-6681. <https://doi.org/10.1128/AAC.01293-15>
23. Chen M, Ruan W, Zhang L, Hu B, Yang X. Primary Amebic Meningoencephalitis: A Case Report. *Korean J Parasitol*. 2019; 57 (3): 291-294. <https://doi.org/10.3347/kjp.2019.57.3.291>



Sangrado digestivo alto: Una emergencia médica.

Upper digestive bleeding: A medical emergency.

Pág. 144,152

Recibido: 20-05-2020

Aceptado: 26-06-2020

Ana Sofía Echeverría Flores ¹

William González Villegas ²

Daniela Polanco Méndez ³

Joshua Ramírez Garita ⁴

Katherine Vargas Aguilar ⁵

1. Médico general, Hospital San Rafael de Alajuela, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica.
2. Médico general, área de salud de Golfito, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica.
3. Médico General, Trabajador Independiente. San José, Costa Rica.
4. Médico general, EBAIS de Cocorí, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica.
5. Médico General, Trabajador Independiente. San José, Costa Rica.

RESUMEN

El sangrado digestivo alto es aquel que se presenta a nivel de esófago, estómago y/o duodeno, se debe principalmente (80-90%) a causas no variceales siendo la más frecuente la úlcera péptica, sin embargo también puede ocurrir por la ruptura de várices esofágicas secundarias a hipertensión portal. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de esta patología se encuentra la infección por *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), así como el uso de medicamentos antiplaquetarios y anticoagulantes. Se manifiesta como hematemesis y melena principalmente. Representa una emergencia médica, razón por la cual el abordaje inicial consiste en valorar y estabilizar el estado hemodinámico y realizar

endoscopia para identificar el origen del sangrado digestivo. El tratamiento definitivo va dirigido a corregir la causa subyacente.

PALABRAS CLAVE:

Hemorragia, Hematemesis, sangre oculta, várices esofágicas y gástricas, úlcera péptica.

ABSTRACT

Upper digestive bleeding occurs at the level of the esophagus, stomach and / or duodenum, which is mainly due to non-variceal causes (80-90%), being the most common cause peptic ulcers, although it can also be caused by the rupture of esophageal varices secondary to portal hypertension. Among the risk factors



for the development of this pathology are *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, as well as the use of antiplatelet and anticoagulant medications. It manifests as hematemesis and melena; and represents a medical emergency, so its initial approach will require evaluation and stabilization of the hemodynamic status and generally endoscopy to identify the cause. Once the cause is found, definitive treatment will be given based on it.

KEY WORDS:

Hemorrhage, Hematemesis, occult blood, esophageal and gastric varices, peptic ulcer

METODOLOGÍA

Para la selección de artículos realizada para esta revisión bibliográfica se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: publicaciones realizadas entre 2015 y 2020, en idioma inglés y español, relacionadas con las ciencias de la salud, departamentos de medicina interna. Se utilizó la búsqueda en bases de datos como PubMed, MedLine, MedScape, Scielo, Clinical key, The Cochrane Library Plus, UpToDate y Ovid. Utilizando los siguientes criterios de búsqueda “Hemorragia digestiva alta”, “varices esofágicas”, “Úlcera péptica”. Posteriormente se filtraron los de mayor importancia científica lo que nos llevó a un total de 15 artículos a partir de los cuales se recopiló, se revisó y se organizó la información para la redacción de este artículo.

INTRODUCCIÓN

Sangrado digestivo alto es aquel sangrado que se presenta proximal al ligamento de Treitz, que a su vez forma el ángulo con el mismo nombre, que divide el duodeno del yeyuno

(abarcando esófago, estómago y duodeno) (1). Su principal etiología es por causas no variceales, entre las cuales se contempla principalmente la enfermedad por úlcera péptica (2, 3, 4, 5). Un pequeño porcentaje es causado por várices esofágicas como consecuencia de la hipertensión portal de diversa etiología (5). Los principales factores de riesgo son el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina, infección por *H.pylori*, entre otros (2, 4) Las manifestaciones clínicas abarcan desde pacientes asintomáticos, pacientes con síntomas dispépticos y signos de sangrado digestivo alto hasta pacientes que se presentan con hemorragia activa severa, lo cual representa una emergencia médica (2, 5, 6). El manejo inicial consiste en evaluar y estabilizar el estado hemodinámico del paciente como primer paso (6).

DEFINICIÓN

Se define como el sangrado que se presenta proximal al ligamento de Treitz. Puede ser originado en esófago, estómago y/o duodeno (1, 4, 7). Se clasifica según su etiología en no variceal y variceal (1, 3, 5, 7).

EPIDEMIOLOGÍA

En USA el sangrado digestivo alto afecta aproximadamente 65 personas de cada 100000 cada año (2, 5) La incidencia es más alta en el sexo masculino que en el sexo femenino (5) En edad pediátrica la incidencia es de menos del 20% de todos los casos de sangrado gastrointestinal (7).

Representa una emergencia médica común con una mortalidad de 2-10% de los pacientes (4, 8) Factores de riesgo para la mortalidad incluye la edad avanzada, inestabilidad



hemodinámica al ingreso hospitalario y presencia de comorbilidades (2, 3) Sin embargo, la morbimortalidad ha ido descendiendo a nivel mundial con la erradicación de *H. pylori* y la prevención en el uso de AINES (2, 3).

ETIOLOGÍA

Las causas no variceales representan un 80-90% de los episodios de sangrado digestivo alto, siendo la más frecuente de estas la úlcera péptica (2, 3, 4, 5, 1). Entre otras causas no variceales se menciona la esofagitis y el síndrome de Mallory Weiss (2, 3, 4, 5).

La hipertensión portal puede llegar a causar várices esofágicas, estas últimas son una causa de sangrado digestivo alto severo.(5) Pacientes con cirrosis son quienes suelen presentar dichas várices, sin embargo, algunos no padecen de cirrosis (5, 1).

-Úlcera péptica

La úlcera péptica es un defecto en la mucosa gástrica o duodenal que atraviesa la mucosa, submucosa y alcanza la capa muscular, originado por la hipersecreción ácida en los individuos que la padecen (9, 10) Las manifestaciones clínicas varían desde un cuadro asintomático o leve con síntomas dispépticos hasta cuadros con perforación de la úlcera y sangrado digestivo (9, 10) El 70% de los pacientes que sufren este padecimiento suelen cursar asintomáticos.(9, 10) Adultos mayores y pacientes que utilizan AINES son más propensos a cursar asintomáticos, sin embargo, tienden a complicarse más adelante (1, 9, 10)

Los pacientes que sí presentan síntomas manifiestan dolor abdominal como el síntoma

más prominente, principalmente dolor epigástrico (9, 10) Ocasionalmente el dolor puede localizarse en hipocondrio derecho o izquierdo (6, 9) El dolor de la úlcera duodenal se presenta clásicamente de dos a cinco horas después de las comidas ya que se secreta ácido gástrico en ausencia de comida y en las noches entre las 11pm y las 2am cuando la secreción de ácido gástrico es máxima.(9) Otros síntomas asociados pueden incluir náuseas, distensión abdominal, sensación de plenitud gástrica (9, 10)

La principal complicación es el sangrado digestivo alto, lo cual se manifiesta con hematemesis o melena.(9) El diagnóstico se realiza a través de la visualización de la úlcera por medio de endoscopia alta (1, 3, 10)

-Esofagitis

Pacientes que se encuentran hospitalizados por otras razones o que utilizan tubos nasogástricos son en los que se presenta más comúnmente la esofagitis.(3, 5) Los pacientes con esofagitis erosiva suelen tener historia de reflujo gastroesofágico (3, 5)

-Síndrome Mallory-Weiss

Se trata de una laceración en la mucosa en la unión gastroesofágica causada por antecedente de vómitos, especialmente cuando estos son muy recurrentes o muy intensos (3, 4, 11) El sangrado por esta causa usualmente es autolimitado (3, 11)

-Várices esofágicas

Las várices esofágicas son una consecuencia de la hipertensión portal y se presentan en el



50% de los pacientes que padecen cirrosis.(5, 12) La presentación clínica puede ser parecida a la de los pacientes con sangrado digestivo alto de causas no variceales (hematemesis, melena, vómito en broza de café).(5) El diagnóstico se realiza por medio de endoscopia (5, 12)

FACTORES DE RIESGO

La infección por *H. Pylori* se considera como uno de los principales factores de riesgo para sufrir sangrado digestivo alto (2, 4) El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y el uso de medicamentos antiplaquetarios y anticoagulantes también son considerados factores de riesgo el uso concomitante de estos medicamentos aumenta el riesgo al doble (2, 3, 4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico del sangrado digestivo alto (SDA) se ve manifestado de manera más común como hematemesis y melena. Otra de las presentaciones que se puede encontrar es la emesis en “broza de café” (vómito conteniendo sangre parcialmente digerida que ofrece este aspecto) (2, 5, 6).

Algunas condiciones como sangrados bucales, epistaxis, consumo de bebidas/alimentos de color rojo o de Peptobismol pueden presentar síntomas similares a los mencionados anteriormente (2).

La hematemesis se define como vómito con sangre y sugiere sangrado proximal al ligamento de Treitz. La emesis en broza de café sugiere sangrado más limitado (2, 5, 6).

La hematoquecia es la presencia de sangre

roja o marrón en las heces, sin embargo ésta se debe usualmente a sangrado del tracto gastrointestinal bajo, aunque ocasionalmente un sangrado digestivo alto masivo también puede manifestarse con hematoquecia (6).

La melena es la presencia de heces de color negro “alquitranado” y se origina en el 90% proximal al ligamento de Treitz, también puede originarse por un sangrado en la nasofaringe u orofaringe, intestino delgado o colon derecho (6). Los pacientes asintomáticos pueden presentar como único hallazgo una prueba de sangre oculta positiva (1).

EVALUACIÓN

Cuando se trata de etiología no variceal inicialmente se valora el estado hemodinámico, mediante una adecuada historia clínica, examen físico y estudios de laboratorio para determinar la severidad del sangrado e identificar la posible causa; además de la resucitación con volumen intravenoso de considerarse necesario (2, 3, 8); seguido de estudios exploratorios, usualmente endoscopia, que permiten un diagnóstico definitivo y en ocasiones permite la realización de un tratamiento endoscópico (6).

Dentro de las exploraciones iniciales se incluye descartar la presencia de sangre oculta en heces. El paciente con un guayaco positivo que presenta anemia sin deficiencia de hierro debe considerarse la necesidad de complementar con endoscopia tanto baja como alta, según los síntomas asociados (13).

La endoscopia permite detectar importantes lesiones del tracto digestivo alto (13), por ejemplo la úlcera péptica, donde la forma definitiva de establecer el diagnóstico es la visualización directa, con una sensibilidad de alrededor de 90% (9); sin embargo, entre el 3 al 19% de los



sangrados digestivos altos diagnosticados por endoscopia no se logra definir el sitio de sangrado (2). Una vez identificada la lesión, la endoscopia terapéutica puede lograr hemostasia y prevenir sangrados recurrentes en la mayoría de los pacientes (6). Sí se visualiza una úlcera durante la realización de la endoscopia es importante considerar la toma de biopsia (dependiendo de las características de la úlcera). La escala de Forrest permite clasificar la úlcera péptica de acuerdo con la visualización de su estado hemorrágico (2, 6). Está indicado tomar biopsia de todas las úlceras con características que sugieran malignidad. La biopsia de rutina no se recomienda en aquellas con características benignas (9). Dicha clasificación agrupa las úlceras en 2 categorías: bajo riesgo (Forrest IIc y III) y alto riesgo, en las que se recomienda el tratamiento endoscópico (2).

La esofagitis se presenta comúnmente en pacientes ya hospitalizados por alguna otra patología y que utilizan sonda nasogástrica, la endoscopia también es importante para el diagnóstico (3).

En cuanto al síndrome de Mallory-Weiss, se suele sospechar la presencia de una laceración de la mucosa por el antecedente de náuseas y vómitos (3, 11); la endoscopia permite establecer el diagnóstico y descartar otras etiologías, de igual manera el manejo terapéutico (11). Durante la endoscopia se observa laceraciones en la mucosa de la unión gastroesofágica, con extensiones hacia el cardias del estómago o en dirección al esófago, se describen como rupturas longitudinales de coloración roja de la mucosa y en ocasiones cubiertas por coágulos (11).

Tabla 1. Escala de Forrest (2)

Clasificación de Forrest	Estado hemorrágico	Porcentaje de resangrado
Ia	Sangrado activo en chorro	55%
Ib	Sangrado activo en puntilleo	55%
IIa	Vaso visible	43%
IIb	Coágulo adherido	22%
IIc	Máculas pigmentadas planas	10%
III	Base limpia	5%

MANEJO

La evaluación inicial del paciente con sangrado digestivo alto implica valorar el estado hemodinámico para determinar el manejo. Esta debe incluir la valoración de la vía aérea, respiración y circulación del paciente (2, 6, 8). Mediante el examen físico se puede determinar la estabilidad hemodinámica del paciente según los siguientes signos clínicos documentados: (6)

- Taquicardia en reposo: sugiere hipovolemia de leve a moderada en la cual hay pérdida sanguínea inferior a 15%.

- Hipotensión ortostática: indica pérdida sanguínea mínima de 15%.

- Hipotensión supina: evidencia pérdida sanguínea de al menos 40%.

- Presencia de signos de abdomen agudo, como dolor abdominal severo asociado a dolor



al rebote o defensa muscular involuntaria, incrementa la preocupación por una posible perforación, que requiere una mayor evaluación previo a la endoscopia.

En pacientes hemodinámicamente inestables se debe asegurar el acceso intravenoso mediante 2 catéteres calibre 18 de ser posible, y se debe iniciar resuscitación mediante fluidos IV inmediatamente, sin esperar hasta que el paciente sea trasladado a una unidad de cuidados intensivos. Se requiere mantener al paciente bajo vigilancia continua de su frecuencia cardiaca, presión arterial y oxigenación (2, 6, 8, 11). Se requerirá transfundir aquellos pacientes con un sangrado activo e hipovolemia, que persistan hemodinámicamente inestables, a pesar de contar con niveles de hemoglobina normal y apropiada resucitación con fluidos. Pacientes sin sangrado activo, que con adecuada resucitación con fluidos pasen a un estado hemodinámico estable, pero que sus niveles de hemoglobina sean menores a 9 g/dl con un alto riesgo de eventos cardiovasculares o menores a 8 g/dl con bajo riesgo de eventos cardiovasculares, también requerirán transfusiones sanguíneas con globulos rojos empacados (6, 8).

z

Posterior a la estabilización del paciente, se debe administrar medicación, iniciando por supresores de ácido, para lo cual típicamente se utiliza inhibidores de la bomba de protones, tal como Omeprazol o Pantoprazol IV, los cuales se suelen administrar previo a la endoscopia, así mismo también se administra gastroprocinéticos, como la cisaprida o metoclopramida, para mejorar la visibilidad al momento de la endoscopia y no encontrar sangre, coágulos o restos alimenticios (2, 6, 8).

Respecto a la úlcera péptica, durante la

endoscopia, y según los hallazgos de esta, se puede utilizar la clasificación de Forrest, previamente descrita, para determinar el tratamiento que requieren. Se recomienda tratamiento endoscópico en las úlceras con sangrado activo (Forrest Ia y Ib) y con vaso visible no sangrante (IIa); mas no se recomienda ni se justifica en las úlceras con máculas pigmentadas planas o de base limpia, en donde solo se recomienda tratamiento conservador, con el uso de terapia antisecretora, así mismo se debe iniciar terapia con inhibidores de la bomba de protones en aquellos pacientes que requirieron hemostasia mediante endoscopia (2) El tratamiento con inhibidores de bomba de protones en pacientes con úlcera péptica con lesiones de bajo riesgo, generalmente se les prescribe tratamiento por al menos 4 a 8 semanas desde el momento del diagnóstico (2, 8).

Pacientes que cursan con esofagitis diagnosticada por endoscopia raramente requieren manejo endoscópico, a menos que se evidencie estigmas de sangrado reciente. Suelen requerir la administración de inhibidores de la bomba de protones por 8 a 12 semanas, seguida de una endoscopia para descartar esófago de Barrett, caracterizado por tratarse de una metaplasia intestinal de la mucosa esofágica, misma que se considera como una lesión premaligna para carcinoma esofágico (3). En cuanto al Síndrome de Mallory-Weiss, el paciente también debe ser valorado de acuerdo con su estabilidad hemodinámica, y debe ser estabilizado previo a la endoscopia como parte de su tratamiento inicial (8, 11). Una vez que el paciente está estable, es seguro realizar la endoscopia para confirmar el diagnóstico y definir el tratamiento. En aquellas lesiones con sangrado activo se debe realizar terapia



endoscópica, sin embargo, se recomienda el manejo conservador mediante supresores de ácido, como inhibidores de bomba de protones previamente mencionados, en lesiones no sangrantes. El uso de antieméticos, como metoclopramida y proclorperazina, se reserva para pacientes que persisten con náuseas y vómitos (11).

COMPLICACIONES

Desde el momento en que un paciente cursa con sangrado del tracto digestivo corre el riesgo de presentar complicaciones, principalmente de resangrado y mortalidad. Es importante estratificar el riesgo con estudios complementarios como endoscopia, exámenes de laboratorio y clínica, enfocándose en la estabilidad hemodinámica, niveles de hemoglobina, sangrado activo, tamaño y localización de úlcera (6). Además, se podría utilizar las escalas de riesgo como Rockall y Blatchford que aportan datos de prioridad e intensidad para el manejo de estos pacientes (6).

Los riesgos durante una endoscopia alta son: broncoaspiración, reacciones adversas a medicamentos de sedación, perforación gastrointestinal, y aumento de sangrado durante el procedimiento (6). Las complicaciones principales en cualquier sangrado digestivo alto son shock hipovolémico como complicación más inmediata y anemia por deficiencia de hierro que se se manifestaría en los sangrados más crónicos (1,10).

Las complicaciones de una úlcera péptica son diferentes a las de otras patologías causantes de sangrado digestivo alto (10). Se incluye resangrado, perforación de la úlcera, provocando lo que se conoce como Síndrome de perforación

de viscera hueca, penetración de la úlcera y obstrucción, especialmente cuando la úlcera se encuentra ubicada en el píloro gástrico o bulbo duodenal (10).

PRONÓSTICO

El pronóstico dependerá de la patología subyacente. Por ejemplo, el síndrome de Mallory-Weiss es una patología que sana muy rápidamente y que no requiere endoscopia control para valorar la evolución de la lesión (3, 11). Sin embargo la mortalidad depende de si el paciente presentó sangrado activo en el momento de la endoscopia, la edad del paciente y sus comorbilidades (11). Se debe de considerar las patologías agudas y crónicas del paciente, además de la cantidad de sangrado (14). Shock, sepsis, lesión renal y cirrosis son factores que incrementan el riesgo de mortalidad en estos pacientes (14).

La recurrencia de sangrado es frecuente, se han hecho análisis que indican que factores significativos para que esto ocurra son enfermedad metastásica, egreso sin indicación médica y estancia hospitalaria mayor a 3 días (15). El hecho de ser mayor a 60 años implica una mortalidad de 12 a 25% en este grupo etario. Los pacientes con shock hemorrágico presentaron una mortalidad de hasta 30% (15). Los siguientes son factores de riesgo que incrementan mortalidad, recurrencia de sangrado, necesidad de endoscopia o cirugía: edad mayor a 60 años, comorbilidades severas, inestabilidad hemodinámica, sangrado activo, hipotensión, 6 unidades de glóbulos rojos empacados en transfusión sanguínea, tiempo de sangrado y coagulopatía severa (2, 3, 15).

Se puede utilizar la clasificación de Forrest para



determinar el riesgo de re-sangrado en caso de que no se haya brindado la terapia adecuada. La úlcera Forrest IA tiene un 100% de probabilidad, la IB un 55%, la IIA un 43%, la IIB un 22%, la IIC un 10% y la III un 5% de riesgo de re-sangrado (1, 2).

Con respecto a las úlceras pépticas es importante la erradicación de *H. pylori* y la suspensión de AINES para evitar la recurrencia de la misma y asegurar su óptima resolución (10).

CONCLUSIONES

El sangrado digestivo alto es una emergencia médica frecuente que implica alta mortalidad en

personas que presentan factores de riesgo. Su etiología se divide en causas no variceales, las cuales son las más frecuentes, y causas variceales. Los factores de riesgo conocidos se asocian mayormente a la ingesta de medicamentos nocivos así como a la infección por *H. pylori*. Las manifestaciones clínicas más comunes son la hematemesis y melena. El manejo se basa en la estabilización hemodinámica como paso inicial y en definir el origen del sangrado mediante una endoscopia, la cual en ocasiones es diagnóstica y terapéutica a su vez. Su pronóstico está relacionado con la etiología subyacente y los factores de riesgo asociados así como edad del paciente, comorbilidades, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

1. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T905671, Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding; [updated 2018 Nov 30, cited San Jose, CR. 20 /04/2020]. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T905671>.
2. Brenes Rojas Y. Sangrado digestivo alto por úlcera péptica. Revista medica de Costa Rica y centroamerica. 2016;LXXIII(620):693-700.
3. Klein A, Gralnek I. Acute, nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Current Opinion in Critical Care. 2015;21(2):154-162.
4. Laine L. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. New England Journal of Medicine. 2016;374(24):2367-2376.
5. Rockey D. Causes of upper gastrointestinal bleeding in adults. Uptodate [Internet]. 2018 [cited 20 April 2020];. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-upper-gastrointestinal-bleeding-in-adults>
6. Saltzman J. Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults. Uptodate [Internet]. 2019 [cited 20 April 2020];. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-acute-upper-gastrointestinal-bleeding-in-adults/contributors#!>



7. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T905063, Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in Children - Approach to the Patient; [updated 2018 Nov 30, cited San Jose, CR. 20 /04/2020]. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T905063>.
8. Stanley A, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 2019;364:l536.
9. Vakil N. Peptic ulcer disease: Clinical manifestations and diagnosis. Uptodate [Internet]. 2020 [cited 20 April 2020];. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/peptic-ulcer-disease-clinical-manifestations-and-diagnosis/print#!>
10. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T116374, Peptic Ulcer Disease; [updated 2018 Nov 30, cited San Jose, CR. 20 /04/2020]. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T116374>. Registration and login required.
11. Guelrud M. Mallory-Weiss Syndrome. Uptodate [Internet]. 2019 [cited 20 April 2020];. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/mallory-weiss-syndrome/contributors>
12. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T113964, Esophageal Varices; [updated 2018 Nov 30, cited San Jose, CR. 20 /04/2020]. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113964>.
13. Perencevich M, Saltzman J. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. Uptodate [Internet]. 2018 [cited 20 April 2020];. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-occult-gastrointestinal-bleeding#!>
14. Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(26):2506-2516.
15. Upchurch B. Upper Gastrointestinal Bleeding (UGIB): Practice Essentials, Background, Etiology [Internet]. *Emedicine.medscape.com*. 2019 [cited 20 April 2020]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/187857-overview>



Tumor de Wilms.

Wilms Tumor.

Pág. 153,161

Recibido: 20-05-2020

Aceptado: 25-06-2020

Dra. Marcela Kriebel Haehner¹

Dra. Adriana Zúñiga Villegas²

Dr. Daniel Morún Calvo³

Dr. Andrey González Chavarría⁴

1,2,3,4. Médico General, Trabajador Independiente. San José, Costa Rica.

RESUMEN

El tumor de Wilms es el tumor renal más frecuente en la edad pediátrica. Histológicamente se encuentra compuesto por tres tipos de células. Tiene una presentación clínica en la mayoría de los casos esporádica, sin embargo se ha visto asociado a síndromes genéticos. Actualmente tras su diagnóstico y tratamiento, se ha visto que sus principales complicaciones se asocian a los quimioterapéuticos utilizados. En nuestro país se ha evidenciado una tasa de sobrevivencia superior a los países sub desarrollados.

PALABRAS CLAVE

Tumor de Wilms, congénito, riñón, infancia

ABSTRACT

Wilms' tumor is the most frequent renal tumor in pediatric age. Histologically it is made up of three types of cells. It has a clinical presentation

in most cases sporadic, however it has been associated with genetic syndromes. Currently after its diagnosis and treatment, it has been seen that its main complications are associated with the chemotherapeutic agents used. In our country, a higher survival rate than in the developed countries has been evidenced.

KEY WORDS

Wilms Tumor, congenital, kidney, childhood

INTRODUCCIÓN

El tumor de Wilms representa el 7% de todos los tumores de la edad pediátrica, siendo el tumor renal más común. En Estados Unidos, se diagnostican alrededor de 500 casos nuevos al año, siendo la incidencia anual aproximadamente de 7 casos por millón de menores de 15 años. Se reporta que dos tercios de los casos se documentan en menores de 5 años y un 95% antes de los 10 años. Además, la edad promedio



para el diagnóstico de pacientes con compromiso unilateral es de 43 meses en mujeres y 37 meses en hombres. No obstante, cuando compromete ambos riñones o anormalidades congénitas el diagnóstico se hace a edades más tempranas. El factor de riesgo principal es el grupo etario, siendo el afroamericano con mayor riesgo y el asiático con el menor (1).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es una actualización en el tema para un mejor abordaje a esta entidad.

MÉTODOS

Esta revisión bibliográfica se utilizaron bases de datos como PubMed, Up to Date y Medline como buscadores para la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo de esta patología. Los criterios de inclusión publicaciones con las palabras claves “Tumor de Wilms”, “congénito”, “riñón”, en el idioma español e inglés. Se revisaron X artículos que contienen puntos esenciales sobre esta entidad en vista del desarrollo del objetivo establecido.

FISIOPATOGENIA

Se ha reportado que el tumor de Wilms es causado por un desarrollo renal anormal, que resulta en proliferación de un blastema metanéfrico sin diferenciación tubular y glomerular normal. Los restos nefrogénicos normalmente ocurren en 1% y retroceden temprano en la infancia. Estos restos están presentes en el 35% de riñones con un tumor de Wilms unilateral y en casi el 100% con afectación bilateral (2).

Estudios han relacionado al tumor de Wilms con una pérdida de la función por mutaciones de varios genes supresores de tumores y genes de transcripción. A pesar de que todavía no se

conoce bien la asociación de las mutaciones con la patogénesis del nefroblastoma, se ha vinculado con los cambios en el gen WT1, p53, FWT1, p y el locus 11p15.5 (3).

Adicionalmente, se han estudiado los tumores de Wilms familiares (FWT) que representan de 1 a 2% de los casos. La herencia parece ser autosómica dominante y no se asocia a mutaciones en el gen WT1 (1)

Aún se desconoce si la presencia de alguno de los genes mencionados afecta la respuesta al tratamiento o si es predictiva del pronóstico.

Es una patología de tumor solitario en la mayoría de sus presentaciones. No obstante, de un 5 a un 7% se presenta de forma bilateral y alrededor de un 10% tiene afectación multifocal en un solo riñón. Dentro de su patología, el nefroblastoma incluye quistes, hemorragia y necrosis. Usualmente se encuentra rodeado de una pseudocápsula, lo cual ayuda a diferenciar de otros tumores renales que tienen un borde infiltrativo (1).

Histológicamente, el tumor de Wilms clásico está compuesto por tres tipos de células. Las células del blastema que son células desdiferenciadas encargadas de procesos de proliferación celular y rediferenciación de nuevas estructuras. Las células estromales son células inmaduras que dan origen a el músculo esquelético, cartílago, hueso y grasa. El tercer tipo de células son las epiteliales, las cuales son propiamente de tejido renal que compone los túbulos y glomérulos (4, 5).

A diferencia de las mutaciones genéticas, la histología del nefroblastoma sí está ligado al pronóstico del paciente. La anaplasia, definida como la presencia de figuras mitóticas polipoides



multipolares y un marcado aumento nuclear con hiper cromasia, se asocia con un peor pronóstico.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El tumor de Wilms se presenta solo con una masa abdominal o inflamación en la mayoría de los pacientes (6). Otros síntomas que pueden estar presentes son el dolor abdominal en un 30 a 40% de los niños, hematuria en un 12 a 25%, fiebre e hipertensión en un 25% de los casos. Al examen físico, se palpa una masa firme, no distendida y lisa que se encuentra excéntricamente y rara vez cruza la línea media. Un subgrupo de pacientes pueden tener una hemorragia subcapsular, ellos podrían presentar un rápido crecimiento abdominal, anemia, hipertensión y en algunas circunstancias fiebre. A pesar de que los pulmones son el primer sitio de metástasis, muy raramente los pacientes van a aquejar síntomas respiratorios (1).

Una vez que se sospeche el tumor de Wilms, la palpación abdominal debe ser cuidadosa debido a que puede causar una ruptura de la cápsula renal. Esto puede resultar en un derrame tumoral que aumenta el estadio del tumor y la necesidad de una terapia más intensiva (1).

El tumor de Wilms se asocia a síndromes y anomalías congénitas previamente mencionadas, por lo que al examinar al paciente se debe incluir una evaluación para asociar o descartar que esto suceda. Durante el examen físico hay que buscar anomalías como lo es la aniridia, hemihipertrofia o alteraciones genitourinarias (1).

Evaluación Diagnóstica

El paciente que llega a la consulta se debe de

abordar con buena historia clínica incluyendo antecedentes heredofamiliares de neoplasia y un examen físico completo. En el caso tumor de Wilms, el diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia o una excisión quirúrgica debido a que se requiere la confirmación histológica. Cualquier niño al que se le sospeche un nefroblastoma, debe ser referido a un hospital pediátrico para la evaluación, diagnóstico y tratamiento del mismo (4, 7).

Los exámenes de laboratorio se realizan de rutina para descartar otras patologías (4) Por ejemplo, examen general de orina se colecta para ver si el paciente tiene proteinuria, debido a que esto puede pasar en el Síndrome de DenysDrash y en esclerosis mesangial. Se toman pruebas de función hepática para descartar metastasis al hígado. El calcio sérico se puede elevar en un tumor rabdoide del riñón o un nefroma mesoblastico congénito. Por último, las pruebas de coagulación son importantes para estudiar si el paciente tiene un trastorno de la coagulación que afecte a la hora de la cirugía y poder corregirlo en caso necesario. Dentro de dichas pruebas, de debe incluir el factor de von Willebrand, en especial si el paciente tiene historia de sangrado o tumores hipervascularizados, porque en 4 a 8% de los pacientes con un trastorno de este factor presentan un tumor de Wilms al diagnóstico (1).

Uno de los pilares en el diagnóstico son los estudios de imagen abdominales, ya que con ellos se puede diferenciar un tumor de Wilms de otras masas abdominales. Otra información importante es confirmar la presencia y función del riñón colateral, si hay un tumor bilateral, el tamaño del tumor y la presencia de metástasis (3).

El estudio inicial que se realiza es un ultrasonido



abdominal en el cual se puede detectar hidronefrosis y enfermedad renal multiquística. En caso de un tumor renal permite realizar un ultrasonido Doppler para observar si hay infiltración tumoral de la vena renal y la vena cava inferior y así evaluar la permeabilidad del flujo sanguíneo (1).

La tomografía axial computarizada (TAC) con medio de contraste o una resonancia magnética (RM) se recomienda para evaluar posteriormente la naturaleza y extensión de la masa abdominal (1).

Estudio se imagen de tórax se realiza para determinar si existe metástasis a pulmones. En caso de que salgan lesiones sospechosas, se debe proceder a un TAC de tórax. Si se revela un nódulo sospechoso se le tiene que realizar una biopsia (1).

Diagnósticos Diferenciales

Los diagnósticos diferenciales del tumor de Wilms incluye otros tumores renales como el neuroblastoma. El más fácil de diferenciar es el neuroblastoma, debido a que en un ultrasonido, TAC o RM se distingue si es tejido renal o no, sin embargo siempre se requiere histología. El sarcoma de células claras del riñón es el segundo más común en la edad pediátrica. Este sarcoma tiene un peor pronóstico que el tumor de Wilms con aumento en la recaída y mortalidad (1, 8).

Estadaje

El estadaje del tumor de Wilms se basa en la extensión anatómica del tumor. Esta no toma en cuenta factores externos como genética ni histología. Entre las etapas más altas, peor el pronóstico por lo que el abordaje debe ser más

agresivo. Actualmente existen dos sistemas que se utilizan (1, 8).

El National Wilms Tumor Study (Tabla 1) es el que se usa en Estados Unidos y Canadá y se basa en la evaluación quirúrgica previo a administrar otros tratamientos como la quimioterapia. En cambio, el de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (Tabla 2), utilizado en Europa, se basa en una evaluación quirúrgica posterior a la administración de quimioterapia (1, 8).

Tabla 1. Sistema NWTS (National Wilms Tumor Studies).

Etapas	Características
Etapa I	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor limitado al riñón. - Se reseca completamente con una cápsula intacta sin evidencia de afectación de los vasos del seno renal o tumor en o más allá de los márgenes de la resección. - No hay ruptura o biopsia previa.
Etapa II	<ul style="list-style-type: none"> - El tumor se extiende más allá del riñón, pero se reseca en su totalidad. - Su extensión incluye invasión del tejido blando del seno renal, o compromiso de los vasos sanguíneos más allá del parénquima renal pero dentro de la muestra reseçada sin ruptura.
Etapa III	<ul style="list-style-type: none"> - Posterior a la cirugía, hay remanente tumoral, pero está limitado al abdomen. - Ruptura o biopsia del tumor.
Etapa IV	<ul style="list-style-type: none"> - Existe metástasis hematogena o en ganglios linfáticos más allá de la región abdominal/pelvica.
Etapa V	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor bilateral a la hora del diagnóstico. - Cada uno se clasifica por separado.

FUENTE: Adaptado de la sección "Staging" del artículo "Presentation, diagnosis, and staging of Wilms tumor", Up to date.



Tabla 2. Estadaje de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP).

Etapas	Características
Etapa 1	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor es resecado en su totalidad y limitado al riñón o con una pseudocápsula fibrosa. - Se puede encontrar en la cápsula renal, pélvis sin involucrar útero y vasos intrarenales. - No hay evidencia de afectación de los vasos del seno renal o tumor en o más allá de los márgenes de resección.
Etapa 2	<ul style="list-style-type: none"> - El tumor se extiende más allá del riñón o la pseudocápsula fibrosa, pero se reseca por completo sin evidencia de restos en los márgenes de resección o más allá de ellos. - La infiltración tumoral que se reseca completamente puede involucrar el seno renal, vasos sanguíneos o ganglios linfáticos.

Etapas	Características
Etapa 3	- Posterior a la cirugía, quedan residuos de tumor, pero limitados al abdomen.
Etapa 4	- Metástasis hematológica y en ganglios linfáticos más allá de la región abdominopélvica.
Etapa 5	- Tumor bilateral a la hora del diagnóstico.
FUENTE: Adaptado de la sección "Staging" del artículo "Presentation, diagnosis, and staging of Wilms tumor", Up to date.	

PRONÓSTICO

Se conoce que existen factores pronósticos que se asocian a un alto riesgo de recurrencia o muerte a la hora del diagnóstico (4). Estos son la histología del tumor, el estado del tumor, los marcadores moleculares y genéticos, y edad del

paciente (mayor de 2 años). Con respecto a la histología del tumor, la presencia de anaplasia se considera el factor predictor más importante de resultados adversos (5, 9). La histología tipo blastemal también se asocia a un desenlace desfavorable; sin embargo, no tiene diferencia significativa en cuanto al pronóstico como tal.

El pronóstico basado en los dos diferentes estadajes del tumor, tanto del NWTS y SIOP, entre mayor etapa, peor es el pronóstico del paciente. Se ha reportado que varios marcadores moleculares y genéticos parecen ser predictivos del resultado como lo son: la pérdida de heterocigocidad y ganancia de 1q y perfiles de expresión genética que igualmente tienen un factor negativo en los pacientes. Los pacientes menores de 24 meses generalmente tienen menos riesgo de recaer en la enfermedad; asimismo, este factor predictor positivo se ha reducido a medida que se mejora el tratamiento y manejo (9).

TRATAMIENTO

Los pacientes diagnosticados con tumor de Wilms son tratados en base a protocolos, terapia basada en el riesgo de cada uno, la etapa inicial y la clasificación histológica. No obstante, los regímenes que se basan en cirugía, quimioterapia y radioterapia son los que han resultado con mejoras significativas en la tasas de supervivencia general a cinco años, siendo cercanas al 90% (9, 10).

El NWTS tiene dos ventajas, primero permite una evaluación temprana y precisa sobre el tipo histológico y extensión del tumor de Wilms. En segundo lugar, previene a pacientes con tumores benignos recibir quimioterapia innecesaria. En comparación, con el SIOP, el volumen de tumor se reduce con la quimioterapia prequirúrgica



haciendo que la excisión del tumor sea más sencilla. Esto parece que reduce la necesidad de la radioterapia local (9).

Los protocolos del NWTs se basan en la resección quirúrgica como tratamiento inicial para el tumor de Wilms. En etapas I y II se realiza el procedimiento quirúrgico y posteriormente se le dan 19 semanas de vincristina y actinomicina. Los pacientes pueden ser manejados solo con la nefrectomía parcial si cumplen los criterios de tumores de muy bajo riesgo, los cuales son tener menos de 2 años, etapa I con histología favorable y que el tumor pese menos de 550g. Si el paciente tiene marcadores moleculares de alto riesgo, se le adiciona doxorubicina como quimioterapéutico.

En la etapa III, se les dan 25 semanas de quimioterapia con vincristina, actinomicina y doxorubicina posterior a la cirugía. En caso de que se haya involucrado los nódulos linfáticos o el peritoneo se les da terapia con radiación. En la etapa IV, se trata igual que la III, pero en caso de que haya metástasis a pulmón se le administra radioterapia generalizada al lado afectado si no resuelve con el tratamiento inicial. Si otras metástasis se administra radioterapia a la regiones locales (9, 10).

El abordaje según los protocolos del SIOP se basan en 4 semanas de quimioterapia prequirúrgica seguido de la resección quirúrgica, y en caso de ser necesario quimioterapia posterior al procedimiento. En pacientes que no tengan evidencia de metástasis, se les administra vincristina y actinomicina. En caso de que sí presenten la enfermedad diseminada más allá de la región abdominopélvica se les da una terapia triple, con las dos quimioterapias antes mencionadas más doxorubicina por 6 semanas.

En este sistema existen subclasificaciones de las etapas. En la etapa I, si es de bajo riesgo no requiere quimioterapia o radioterapia posterior a cirugía. En riesgo intermedio se les brinda quimioterapia posterior a la cirugía por 4 semanas más; y en el riesgo alto esta se les da por 27 semanas adicionales sin radioterapia. En la etapa II, la terapia en el riesgo bajo e intermedio consiste de quimioterapia postoperatoria con vincristina y actinomicina por 27 semanas sin radiación. Si es de alto riesgo, se les brinda tratamiento con quimioterapia por 34 semanas posterior a la cirugía con doxorubicina, ciclofosfamida, carboplatino y etoposido, con radioterapia adicional.

La etapa III, se aborda igual que en el bajo y mediano riesgo de la etapa II. En la etapa III, a el riesgo intermedio se dan 27 semanas de quimioterapia (vincristina y actinomicina) y radiación. Al alto riesgo se trata al igual que el alto riesgo de la etapa II. La radiación del flanco se utiliza para pacientes con enfermedad local en etapa III. En la etapa IV el esquema cambia un poco. Si es riesgo bajo o intermedio con histología que responde completamente se trata con 27 semanas de quimioterapia sin radiación a pulmón. En el riesgo bajo o intermedio con histología que no responde completamente o alto riesgo, se da quimioterapia (doxorubicina, ciclofosfamida, carboplatino y etoposido) por 34 semanas asociada a radiación (9, 10).

En caso de niños con tumores bilaterales, lo que equivale a la etapa V en cualquiera de los protocolos, el manejo es complicado. El objetivo es tratar ambos tumores adecuadamente conservado la función renal que se pueda. Se les da una terapia intensiva al diagnóstico para intentar reducir el tamaño de los tumores y así facilitar la cirugía (9).



COMPLICACIONES

Las complicaciones tempranas del tumor de Wilms se relacionan a al tratamiento e incluye los efectos adversos de la quimioterapia y la complicaciones quirúrgicas como la obstrucción intestinal, hemorragia e infección de la herida (9).

A largo plazo, las complicaciones dependen de la intensidad y la cantidad de terapia intensiva que hayan recibido los pacientes. La afectación renal, la cardiotoxicidad dada por el uso de doxorubicina, la cual puede causar una insuficiencia cardíaca y aumento de la postcarga del ventrículo izquierdo. La vincristina y actinomicina se relacionan a la hepatotoxicidad (9).

TUMOR DE WILMS EN COSTA RICA

En el 2018 se realizó en Costa Rica un estudio con el objetivo de describir las características de los niños diagnosticados con el tumor de Wilms entre 1991 y 2011 y los diversos tratamientos que recibieron en el Servicio de Oncohematología del Hospital de Niños. En este análisis, siendo el más reciente en el país, se revisaron 69 expedientes de los cuales el 62% eran mujeres y un 38% hombres. Parte del propósito de este estudio descriptivo, retrospectivo, fue que en Costa Rica, se cuenta con una experiencia de más de 20 años en el manejo de este tumor, sin embargo, hasta la fecha no existían otras investigaciones que analizaran los datos clínicos de los pacientes, su evolución o la sobrevida de estos al tratamiento empleado (11).

El diagnóstico se dio en 30% en una edad de 0 a 24 meses e igualmente de 25 a 48 meses. La manifestación clínica más prevalente fue una masa abdominal (55%), seguido de fiebre (12%)

y hematuria (12%). Solo uno de los pacientes presentó hipertensión. Así mismo, dos de los niños consultaron por dolor abdominal después de un trauma y en otros dos se sospechó una apendicitis aguda al inicio. Por otro lado, en 3 casos el tumor fue hallado incidentalmente en estudios por apéndices preauriculares y pólipos rectales (11).

El estadio III se presentó de manera más frecuente con un 32%. Dentro de las comorbilidades asociadas, 2 pacientes tenían síndrome de DenysDrash, uno con hemihipertrofia y uno con el síndrome que incluye tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental (11).

Respecto al tratamiento, un 69,6% tuvo respuesta completa a la quimioterapia y 8,7% una respuesta parcial. Un 20% cursó con fallo al tratamiento. Además, 18 niños presentaron metástasis; 26% a pulmón y un 4.3% a hígado. La sobrevida global fue de 73,3%, con un promedio de seguimiento de 7,4 años desde el diagnóstico, y la sobrevida libre de enfermedad fue del 69% (11).

Un hallazgo interesante fue que en nuestro país se presentó el diagnóstico en hombres más tardíamente que en mujeres; no obstante, se ha descrito que es de manera inversa. Al realizar la comparación de la sobrevida de estos pacientes costarricenses con los de países más desarrollado como Estados Unidos y Europa, es menor en Costa Rica pero es superior a la descrita en la literatura en países subdesarrollados como el nuestro (11).

La evidencia científica presentada permitió conocer de maneja objetiva la respuesta al tratamiento aplicado en el Hospital de Niños para el Tumor de Wilms, con resultados iniciales



favorables. Al mismo tiempo, da a relucir las características de los niños costarricenses y su similitud en comparación con reportes internacionales (11).

CONCLUSIÓN

En conclusión, el tumor de Wilms es el tumor renal más frecuente en la infancia, especialmente en menores de 15 años. Usualmente es de origen esporádico pero también se puede presentar por predisposición genética o mutaciones en

los genes de los pacientes. A pesar de llevar un largo tratamiento, por lo general el pronóstico es muy favorable en aquellos pacientes que se detectan a tiempo o los que se les da un correcto seguimiento. Costa Rica no es un país con baja prevalencia de la enfermedad; sin embargo, los protocolos empleados en el Hospital Nacional de Niños han causado un impacto positivo en el manejo y sobrevida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chintagumpala, M., & Muscal, J. A. (2019, June). Presentation, diagnosis, and staging of Wilms tumor. Retrieved November 30, 2019, from Up to Date, [https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/presentation-diagnosis-and-staging-of-wilms-tumor?search=wilms tu-mot&source=search_result&selectedTitle=1~95&usage_type=default&display_rank=1](https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/presentation-diagnosis-and-staging-of-wilms-tumor?search=wilms+tu-mot&source=search_result&selectedTitle=1~95&usage_type=default&display_rank=1).
2. Vasallo, P. M., Pérez, J. J. G., Gallego, E., Molina, J. C. F., & Lecuona, E. (1996, February 1). Desarrollo renal: Factores de crecimiento, celularidad y transporte de sodio y potasio. Retrieved December 5, 2019, from <https://www.revistanefrologia.com/es-desarrollo-renal-factores-crecimiento-celularidad-transporte-sodio-potasio-articulo-X021169959600823X>.
3. Davidoff, A. M. (2009, June). Wilms Tumor. National Institute of Health. PDF. Tennessee, USA.
4. Tratamiento del tumor de Wilms y otros tumores renales infantiles (PDQ®)–Versión para pacientes. (n.d.). Retrieved from <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/rinon/paciente/tratamiento-wilms-pdq>.
5. Cajaiba, M. M., & Reyes-Múgica, M. M. (2007, October). Tumores renales de la infancia y adolescencia asociados a anomalías cromosómicas. PDF.
6. Fariñas, M., Amparo, Hamadou, Blanco, P., Manuel, Landeau, C., ... Ibrahim, L. (n.d.). Características clinicoterapéuticas de niños y adolescentes con neoplasias renales. Re-trieved December 4, 2019, from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000700001.
7. Tumor de Wilms. (2018, March 6). Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/wilms-tumor/symptoms-causes/syc-20352655>.



8. Illadea, L., Hernandez-Marques, C., Cormenzanaa, M., Lassalettaa, Á., Andión Catalán, M., Ruanoa, D., ... Madero López, L. (n.d.). Tumor de Wilms: revisión de nuestra experiencia en los últimos 15 años. PDF. España.
9. Chintagumpala, M. A., & Muscal, J. A. (2019, June). Treatment and prognosis of Wilms tu-mor. Retrieved December 6, 2019, from Up to Date, https://ezproxy.ucimed.com:2055/contents/presentation-diagnosis-and-staging-of-wilms-tumor?search=wilms tu-mot&source=search_result&selectedTitle=1~95&usage_type=default&display_rank=1.
10. Metzger, M. L., & Dome, J. S. (n.d.). Current Therapy for Wilms' Tumor. PDF. Tennessee, USA.
11. Quirós Mata, M., & Gamboa-Chavez, A. Y. (2018). Tumor de Wilms en niños de Costa Rica. PDF. San José, Costa Rica.



Malaria: revisión bibliográfica.

Malaria: bibliographic review.

Pág. 162, 175

Recibido: 19-05-2020

Aceptado: 24-06-2020

Dra. Paula Araya Calvo¹

Dra. Daniela Polanco Méndez²

1,2. Médico General, Trabajador Independiente. San José, Costa Rica.

RESUMEN

La malaria es una enfermedad endémica principalmente de áreas tropicales, transmitida por el parásito *Plasmodium* por medio de la picadura de la mosquito *Anopheles*, en los últimos años se ha visto una disminución importante de su prevalencia a nivel mundial, sin embargo en zonas endémicas como África aún se presenta una cifra elevada de contagios.. En la mayoría de pacientes esta enfermedad se va a presentar con un síndrome febril, asociado a escalofríos, mialgias, cefaleas y vómitos. Los habitantes de zonas endémicas se abordan de distinta manera ya que se han expuesto al parásito por largo tiempo y se ha visto que los pacientes con edad avanzada, inmunosupresión y embarazo poseen un riesgo más elevado de contraer la enfermedad. Es importante conocer si el paciente presenta criterios de severidad o alguna complicación como la malaria cerebral, la insuficiencia renal, el edema pulmonar y el síndrome de distrés respiratorio agudo. Para su diagnóstico es importante la visualización del parásito en el frotis de sangre periférica, siendo

también importante la identificación de la especie para un tratamiento específico, así mismo es necesario el tratamiento de sus complicaciones en caso de presentarlas.

PALABRAS CLAVE:

Malaria, *Falciparum*, *Plasmodium*, *Anopheles*, Fiebre

ABSTRACT

Malaria is an endemic disease mainly in tropical areas, transmitted by the *Plasmodium* parasite through the bite of the *Anopheles* mosquito, in recent years there has been a significant decrease in its prevalence worldwide, however in endemic areas such as Africa even there is a high number of infections. In most patients this disease will present with a febrile syndrome, associated with chills, myalgias, headaches, and vomiting. Inhabitants of endemic areas are approached in different ways, since they have been exposed to the parasite for a long time, and it has been seen that patients with advanced



age, immunosuppression and pregnancy have a higher risk of contracting the disease. It is important to know if the patient presents criteria of severity or any complication such as cerebral malaria, renal failure, pulmonary edema, and acute respiratory distress syndrome. For its diagnosis, the detection of the parasite in the peripheral blood smear is important, and the identification of the species is also important for a specific treatment, as well as the treatment of its complications in case of presenting them.

KEY WORDS

Malaria, Malaria *Falciparum*, *Plasmodium*, *Anopheles*, Fever

INTRODUCCIÓN

La malaria o paludismo es una enfermedad infecciosa de interés público y mundial, siendo una enfermedad de carácter endémico principalmente en el trópico y subtropical (1, 2). La misma es producida por parásitos del género *Plasmodium* (1, 3, 4). Otras vías de transmisión menos comunes son de la madre al feto o por medio de transfusiones sanguíneas (2).

Se presenta con un cuadro caracterizado por fiebre de inicio súbito y de manera intermitente, cefalea, escalofríos, mialgias, vómitos y sudoración, con un periodo de incubación que lleva de 10-15 días o incluso años (4, 5, 6).

Los grupos que se encuentran en mayor riesgo son menores de 5 años, adultos mayores y embarazadas (1). Actualmente se utiliza un tratamiento estandarizado, sin embargo se han visto cepas resistentes en los últimos años. La OMS pretende a llegar a la erradicación total implementando diversas estrategias a nivel mundial (7, 8).

METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión bibliográfica se seleccionaron artículos con fecha de publicación entre 2010 y 2020, en idiomas inglés y español, relacionados con ciencias de la salud. Se realizó búsqueda en bases de datos como PubMed, MedLine, UpToDate, Scielo, Clinical key, y Ovid, como también la pagina oficial de la OMS. Se utilizaron términos de búsqueda como “malaria”, “*Plasmodium*”, “*Anopheles*”, combinados con historia, ciclo de vida, transmisión. Posterior a esto se filtraron los artículos de mayor relevancia científica obteniéndose 15 de artículos de los cuales se revisó y organizó la información.

HISTORIA DE LA MALARIA

La historia de la malaria remonta al 2700 A.C. en donde el líder militar “El Gran Alexander” muere debido a malaria y queda escrita la descripción de la enfermedad tanto en escrituras de antes de Cristo como en el Papiro de Ebers escrito 1200 años después. La teoría dio fuerza debido a que grandes personajes la padecieron incluyendo a Cristóbal Colón, George Washington y Cesare Borgia (9). En 1880, Alphonse Laveran observó por primera vez el parásito en sangre periférica (5), lo cual lo hace merecedor del Premio Nobel en el año 1907 (9). La tinción Giemsa y Field se usaron para colorear placas de gota gruesa, siendo en 1939 cuando se utilizó la fluorescencia y en 1980 se dieron a conocer los métodos para detección rápida basados en inmunocromatografía (5). Actualmente la PCR por gota gruesa es el gold standard (8,9). La introducción de la cloroquina produjo un descenso en la mortalidad importante (5). En los años 60 empezaron a producirse cepas resistentes, por lo que ha llevado a implementación de distintas estrategias y nuevos tratamientos (5,9).



EPIDEMIOLOGÍA

La mortalidad de la malaria alrededor del mundo va de un 0.3 - 2.2% en la actualidad (9). Entre 2000 - 2015 se lograron importantes reducciones de la carga a nivel mundial. Uno de los países que aún presenta mayor contagio es África, donde se registra un 93% de los casos en 2018 (10). En 2019 la OMS certificó la eliminación el paludismo en los siguientes países: Argelia, Argentina, Uzbekistan, Paraguay, Maldivas, Emiratos Arabes, Marruecos, Kirguistan (7).

La eliminación se da cuando en un país se demuestra que no hay ningún caso autóctono interrumpido durante un mínimo de 3 años consecutivos, lo cual se ha logrado en 38 países a nivel mundial. La mortalidad ha disminuido de 585 mil de 2010 a 405 mil en 2018, 67% de las mismas fue niños menores de 5 años. La Estrategia Técnica Mundial pretende disminuir 40% la incidencia y mortalidad de la malaria con respecto a los valores de 2015, en este año 2020 (10).

Costa Rica se encuentra en fase de pre eliminación de la malaria al disminuir un 75% los casos comparados del 2010 al 2015. Así mismo, la malaria tiene amplia transmisión en regiones de Vértice Atlántica, se considera área malárica por debajo de 600 metros (6, 8) y es una enfermedad de notificación obligatoria (8). En Costa Rica se han presentado cuatro periodos de gran incidencia de casos, el mayor de ellos en el periodo 1991-2008 donde hubo un aumento de casos debido al desarrollo bananera en las regiones Huetar Caribe y Región Central Norte, asociado a otro desarrollo de cultivos. Al 2020 se continua trabajando en el país de la mano con el Ministerio de Salud en la vigilancia en zonas endémicas con el propósito de una

pronta erradicación en el país (6,8).

TRANSMISIÓN

La malaria ocurre principalmente en países en condiciones de pobreza, tropicales y subtropicales del mundo (2,11). Es causada por un parásitos protozoarios del género *Plasmodium*, existiendo cuatro especies que causan enfermedad en el humano: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* (3,4,11). Existen alrededor de 172 especies de *Plasmodium*, sin embargo únicamente cuatro son las causantes del paludismo en humanos, las cuales deben eliminarse para poder erradicar el padecimiento a nivel mundial (9). Siendo *P.vivax* y *P.falciparum* los responsables de la mayoría de los casos documentados (2,11). Esta última es la forma más frecuente y grave de la enfermedad en algunos países, la cual nos puede generar malaria cerebral y más complicaciones que las otras especies (4,8,12). En Costa Rica la mayoría de casos son causados por *P. vivax* por ello no es frecuente que el padecimiento llegue a una complicación grave (6,8).

La hembra del mosquito *Anopheles* es la encargada de la transmisión, esto lo hacen al picar previamente a un paciente con malaria (3,11). También se ha documentado la transmisión por medio de transfusiones sanguíneas, trasplantes de órganos, uso compartido de agujas o de forma congénita de madre a su hijo (2,1,11). La incidencia de la enfermedad va a depender de factores ambientales que modifican el número y supervivencia de los mosquitos, como las lluvias, la temperatura y humedad (2,7). El estado inmunológico del hospedero influye en su clínica, por lo cual la mayoría de pacientes con algún factor de riesgo van a presentarla de



Tal y como menciona Campuzano Zuluaga G y Blair Trujillo S en Malaria: consideraciones sobre su diagnóstico El ciclo de vida es complejo e involucra diferentes estadios en el mosquito y el humano (12). Posee dos fases: asexual en el hospedero humano (Flechas azules) y sexual en el vector (Flechas rojas). En el primero inicia con fase exoeritrocitaria cuando la hembra *Anopheles* introduce el esporozoito al torrente sanguíneo (#1). Estos viajan al hígado en 30 minutos e infectan los hepatocitos (#2), lugar donde comienza el desarrollo asexual tisular (A).

Primero maduran en el hepatocito y luego en el eritrocito. Dentro del hepatocito maduran por 1 mes (tiempo de incubación) a esquizontes tisulares (#3). En *P. vivax* y *P. ovale* existe otra forma del parásito, el hipnozoito (#4) donde persiste en forma latente dentro del hepatocito y es el responsable de las recaídas. Al romperse los esquizontes tisulares liberan merozoitos (#5) que invaden el eritrocito (#6) para dar continuidad al ciclo asexual sanguíneo (B). En los eritrocitos se desarrolla el trofozoito acumulando hemozoina pasando por trofozoito anular (#7), maduro (#8) y esquizonte (#9).

El esquizonte eritrocítico acumula merozoitos y se rompe (#10) produciendo la liberación de merozoitos que invaden otros eritrocitos para seguir a la fase asexual. La liberación constante de merozoitos de esquizontes eritrocíticos produce paroxismos. Durante la fase eritrocítica algunos trofozoitos se diferencian (#11) a la forma sexual los gametocitos masculinos y los gametocitos femeninos (#12), estos son captados cuando el mosquito pica al hospedero durante la alimentación (#13) y ya en el intestino del mosquito se fusionan para formar cigotos (#14) e iniciar la parte sexual en el vector (C). El

cigoto desarrolla ooquistes invasores (#15) que atraviesan el intestino medio y se transforman en ooquiste (#16), que en 14 días producen miles de esporozoitos que son liberados como quistes (#17) a las glándulas salivales para infectar al humano. Si el tratamiento de cura no es efectivo, en *P. vivax* o *P. ovale* se repite el ciclo exo eritrocíticas años después. En *P. falciparum* y *P. malariae* la esquizogonia hepática sólo se forma una vez, no existen los hipnozoitos (5).

FACTORES DE RIESGO

Aquella personas que residen en áreas de baja transmisión y no endémicas son susceptibles, mientras que aquellas que habitan en regiones altamente endémicas van a desarrollar un nivel de protección mayor al de otras personas debido a la exposición repetida a la infección (13). Sin embargo aún existe la posibilidad de infección únicamente que presentaran una menor carga parasitaria y hay bajo riesgo de enfermedad clínica.(3) Por lo cual se debe de realizar un estudio específico para detectar la patología cuando se evalúa a un paciente procedente de un área endémica.(4) La edad avanzada, los menores de 5 años, inmunosupresión y embarazo son los factores de riesgo principales para una complicación al infectarse de malaria (1,14).

También se conoce de la existencia de patologías que nos producen cierto grado de protección como lo son las hemoglobinopatías como el rasgo de células falciformes, la hemoglobina C, y las talasemias, sin embargo podrían infectarse e igualmente manifestar síntomas graves o complicaciones de la enfermedad (3).



PRESENTACIÓN CLÍNICA

La mayoría de casos se presentan como un síndrome febril indiferenciado (5). El periodo de incubación es distinto para cada agente de *Plasmodium* y puede variar según la inmunidad de la persona o el uso de quimioprofilaxis. A partir de la liberación de merozoitos en ciclos eritrocíticos subsecuentes se inician los síntomas de la malaria (5,9).

Una de las diferencias biológicas importantes es el periodo de incubación tan distinto entre los agentes *P. vivax* que puede durar de 10-21 días y *P. falciparum* que puede prolongarse hasta años, en el recuadro adjunto veremos los diferentes periodos según el agente (Ver en Tabla 1) (8).

La primera de estas tiene un curso más benigno, cuando tiene formas latentes como lo son los hipozoitos puede activarse independientemente del agente semanas o meses después como si fuese una recaída (5,13). La sintomatología inicial es inespecífica como mialgias, escalofríos, cefalea y vómitos(4, 5, 6). Los síntomas de la malaria a nivel pulmonar se caracterizan principalmente, por tos seca, en ocasiones taquipnea, fiebre, anemia o complicaciones pulmonares más severas como por ejemplo: neumonitis, edema pulmonar y acidosis metabólica (14).

La más temida es el SDRA en la que podemos encontrar deterioro del patrón respiratorios e hipoxemia refractaria, aunque su presentación varía de acuerdo al agente causal, se presenta usualmente como un cuadro de disnea súbita, tos e hipoxia grave (1).

Tabla 1. Periodo de incubación. Tomada de la Norma de Malaria del Ministerio de Salud 2016 (8).

	<i>P. vivax</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>
Duración del ciclo preeritrocítico	6-8 días	5-7 días	12-16 días
Periodo prepatente	11-23 días	9-10 días	15-16 días
Periodo de incubación	12-17 días	9-14 días	18-40 días
Ciclo esquizogónico de los hematíes	48 horas	48 horas (irregular)	72 horas
Parasitemia (promedio mm ³)	20.000	20.000-500.000	6.000
Gravedad del ataque primario	Benigno-grave	Grave en los no inmunes	Benigno
Duración de la crisis febril	8-12 horas	16-36 horas	8-10 horas
Recurrencias	Medianas	Nulas o escasas	Abundantes
Lapsos entre recurrencia	Largos	Cortos	Muy largos
Duración de la infección	2-3 años	1-2 años	3-50 años



La definición de caso sospechoso es un paciente de zona endémica o que la haya visitado y presente un cuadro clínico caracterizado por fiebre intermitente y alguno de los siguientes síntomas que incluyen: sudoración, malestar general, escalofríos, cefaleas, mialgias. La definición de caso confirmado es un paciente en el cual por medio de laboratorios como gota gruesa se identifica el parásito (5,8).

-Exploración Física

Se puede observar taquipnea, como signo inicial de malaria grave, cianosis central y periférica, crepitación bilateral y sibilancias respiratorias, así como esplenomegalia y hepatomegalia. (4,14).

La diferencia entre reinfección y recaída, radica en que la primera ya el agente se ha eliminado por el tratamiento y en la recaída se reanudan formas parasitarias ya latentes, en un periodo de 3, 6, 9 meses, hasta un año después de la infección primaria (8).

CLASIFICACIÓN

La malaria posee dos presentaciones clínicas: La no complicada y la severa (2). La severidad va a depender tanto de la densidad parasitaria, el aumento en la tasa de multiplicación parasitaria, así como de la inmunidad del paciente (5).

-Malaria no complicada: Presenta una sintomatología inespecífica que puede incluir la fiebre, escalofríos, cefalea, tos y diarrea, lo cual nos dificulta su adecuado diagnóstico (2).

-Malaria severa: Para esta se cuentan con diferentes criterios tanto clínicos como de laboratorios, los cuales se especifican en la tabla

2 (2). Estos han sido revisados y establecidos por la OMS (5). Estos se explican debido a la obstrucción vascular ocasionada por los eritrocitos parasitados, así como la destrucción de los mismos (12).

Tabla 2. Criterios diagnósticos para malaria severa (Modificado de 2, 5)

CRITERIOS CLÍNICOS	CRITERIOS DE LABORATORIO
<ul style="list-style-type: none"> -Postración, debilidad generalizada -Cese de ingesta de comida o líquido -Confusión o agitación -Coma -Distrés respiratorio -Convulsiones repetitivas generalizadas -Shock -Edema pulmonar -Sangrado anormal espontáneo -Ictericia -Anuria -Vómitos repetidos 	<ul style="list-style-type: none"> -Hemoglobina <7 g/dl adultos, <5 g/dl niños -Hemoglobinuria -Hipoglucemia: Glucemia ≤40 mg/dL -Acidosis metabólica -Lesión renal aguda -Hiperlactatemia -Parasitemia asexual >10% de los eritrocitos infectados.

DIAGNÓSTICO

Una vez infectado la malaria progresa rápidamente con alto riesgo de desarrollar una malaria grave o malaria cerebral, es por esto que el diagnóstico temprano es de suma importancia (15). La confirmación de la presencia de parásitos ayuda para elegir el tratamiento específico según la especie (2). La OMS recomienda tanto en países donde ha sido eliminada como los endémicos la confirmación parasitológica por medio del laboratorio para



su diagnóstico, con microscopia PDR antes de la administración de cualquier medicamento aunque exista la sospecha de la patología.

Deben utilizarse PDR bivalentes para diferenciar el parásito infectante donde coexistan las dos especies de mayor contagio (16) El gold standard para el diagnóstico de malaria es la prueba de laboratorio mediante la visualización del parásito por medio del frotis de sangre periférica, por medio de la gota gruesa la cual tiene una alta sensibilidad para *Plasmodium* 93,8 % y alta especificidad del 94,2% y la extensión fina permite la identificación de la especie y la cuantificación (2,14,15).

-Frotis de sangre periférica con tinción Giemsa

- Gota gruesa: Es útil para el diagnóstico etiológico y seguimiento de la respuesta al tratamiento, sin embargo no demuestra la especie (4,15).

En condiciones óptimas la sensibilidad analítica (la cual es el límite inferior de detección) puede ser tan bajo como de 4 a 20 parásitos/mL con una sensibilidad diagnóstica de >95%. Aún que esta sensibilidad diagnóstica (capacidad de detectar a la persona enferma) puede bajar a <80% en condiciones de trabajo de campo donde la sensibilidad analítica es de 50 a 100 parásitos/mL, y se cree que estas pueden ser incluso menores en los laboratorios de zonas urbanas en las cuales hay pocos casos por año y la experiencia del que realiza el análisis es menor (5).

- Extensión fina: Se utiliza para determinar las especies de *Plasmodium*, así como para realizar la cuantificación de la densidad específica del parásito. Las características posteriores son

importantes para las decisiones de tratamiento y monitoreo (3).

-Técnicas inmunocromatográficas:

Tests rápidos (RDTs por sus siglas en inglés) que detectan los antígenos del parásito en sangre, con una sensibilidad de 77 a 100% y alta especificidad (capacidad de detectar al paciente sano) de 83 a 100% para el *P.falciparum* y el *P.vivax* cuando la parasitemia es alta (4,5).

-PCR

Detecta parasitemias submicroscópicas.(4) Posee una alta sensibilidad (94.6%) con lo cual supera a otras pruebas y una especificidad de 88.3%, (17) también es útil para evaluar seguimiento del paciente(9).

-Serologías:

Se utiliza para la detección de anticuerpos IgM o IgG, se desarrollan anticuerpos IgM cuando es una infección reciente y anticuerpos IgG cuando la misma lleva meses en nuestro organismo, sin embargo estos anticuerpos son de poca utilidad en los casos agudos debido a que pueden permanecer por años elevados posterior a una crisis por lo cual no nos ayudaría a distinguir que tan reciente fue el contagio(4).

En Costa Rica el diagnóstico se basa en la vigilancia pasiva y activa. La vigilancia pasiva es realizada en los servicios de salud en la captación de casos que cumplen con definición de caso sospechoso. La vigilancia activa se realiza mediante encuestas por personal de atención primaria en salud en personas asintomáticas y toma de gota gruesa en personas sintomáticas(8).

Diagnóstico diferencial



Debido a su sintomatología inespecífica se cuenta con una amplia cantidad de diagnósticos diferenciales entre ellos: Sepsis por bacteremia, encefalitis, meningitis, neumonía, fiebre tifoidea, dengue, chikungunya, leptospirosis, brucelosis, infección por Rickettsia, esquistosomiasis, entre otras y en enfermedades con síntomas similares como falla renal aguda, linfoma o eclampsia(3, 5).

MANEJO

-AGENTES ANTIPALÚDICOS

Es importante tomar en cuenta la especie infectante así como el riesgo de resistencia a los medicamentos a la hora de la prescripción de antipalúdicos.(2) Debido a la propagación mundial de cepas resistentes a cloroquina y a las combinaciones de los inhibidores de la dihidrofolato reductasa y sulfas, se recomienda que se de tratamientos combinados basados en artemisina, siendo esta la mejor opción terapéutica hasta el momento es esas zonas, principalmente para *P. Falciparum*(2, 7, 14). Se debe iniciar tratamiento únicamente cuando haya diagnostico por laboratorio confirmado(7).

El fármaco recomendado en adultos, niños y embarazadas es el artesunato intravenoso. La dosis inicial es de 2.4mg/kg/12h, seguida de 2.4mg/kg/d. Si no se dispone del artesunato se puede dar quinina intravenosa, los efectos secundarios más comunes son: hipoglucemia y arritmias. Debe darse por al menos 24h, y si la evolución clínica es satisfactoria y la gota gruesa negativa, se puede recurrir al tratamiento vía oral.(14) Todos los pacientes con malaria grave deben recibir antipalúdicos parenteral de manera precoz (7).

En Costa Rica el tratamiento vía oral se basa en el uso para *P. vivax*, *P. falciparum* y *P. malariae* en una combinación de cloroquina por 3 días y primaquina por 14 días, siempre y cuando no sea una cepa resistente a los mismos. En pacientes que pesen más de 70 kg se ajusta la dosis(8).

● En adultos:

- Cloroquina: 10 mg/kg de inicio, segundo y tercer día 7.5mg/kg.

- Primaquina: dosis de 15 mg/día por 14 días a 0.25 mg/kg o una dosis de 30mg/kg/día por 7 días(8).

● En niños:

- Menor a 6 meses: Cloroquina 37.5mg por 3 días equivalente a un cuarto de pastilla de cloroquina, luego una dosis cada 21 días hasta cumplir los 6 meses y a los 6 meses cumplidos dar esquema de primaquina a 0.25mg/kg por 14 días. No se recomienda primaquina en menores de 6 meses (8).

- Mayor a 6 meses: Cloroquina 10mg /kg de inicio, segundo y tercer día 7.5mg/kg para completar dosis total de 25mg/kg y primaquina a 0.25mg/kg por 14 días(8)

●En embarazadas con malaria no complicada:

- Cloroquina 300 mg por semana por todo el embarazo. Al finalizar el embarazo la madre que no da lactancia se recomienda continuar 300mg por semana todo el periodo de lactancia materna por los primeros 6 meses (8).

Si en algun momento el paciente presenta vomito o diarrea requiere valoracion clinica, ya que el



medicamento no fue absorbido adecuadamente y se deberá iniciar nuevamente el esquema según el médico que lo atiende(8).

En aquellos pacientes con resistencia a la cloroquina se recomienda:

- En adultos con peso >35 kg: Se recomienda por 3 días y fraccionado en 6 tomas artemeter 20mg + lumefantrine 120mg: 4 tabletas como dosis inicial, posteriormente a las 8 horas 4 tabletas nuevamente, el siguiente día otras 4 tabletas dos veces al día por 2 días(8).

- En niños con peso <35kg: Se recomienda por 3 días y fraccionado en 6 tomas artemeter 20mg + lumefantrine 120mg dividida según el peso del niño(8).

-5-15 Kg: Día 1: Dosis inicial 1 tableta y se repite la dosis a las 8 horas.

Día 2 y 3: 1 tableta en la mañana y 1 tableta en la noche.

-15-25 Kg: Día 1: Dosis inicial 2 tableta y se repite las dosis a las 8 horas.

Día 2 y 3: 2 tableta en la mañana y 2 tableta en la noche.

-25 a <35 Kg: Día 1: Dosis inicial 3 tableta y se repite la dosis a las 8 horas.

Día 2 y 3: 3 tableta en la mañana y 3 tableta en la noche.

- **En embarazadas:**

Debido a que el artemeter y la lumefantrine son categoría C en el embarazo se utiliza el sulfato de quinina ampolla de 600mg. con una dosis inicial de 7mg/kg en 30 minutos, seguido inmediatamente de una primera dosis de

mantenimiento a 20 mg/kg (hasta un máximo de 1.4g) durante 4 horas y una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg (hasta completar un máximo de 700 mg)infundidas durante 4 horas y administradas cada 8-12 horas(8).

Quimioprofilaxis: Se recomienda principalmente a los grupos de vulnerabilidad social para disminuir la morbilidad y transmisión del mismo en zonas de alto contagio. Esta intervención ayuda a disminuir la carga tanto la morbilidad como mortalidad en malaria. Actualmente se recomienda quimioprofilaxis para embarazadas de manera intermitente y menores de un año, así como estacional en menores de 5 años, principalmente en las zonas entre moderada y alta transmisión, así mismo a viajeros que van de una zona exenta en malaria hacia una endémica, por susceptibilidad al contagio de la enfermedad. La quimioprofilaxis estacional se recomienda en zonas de alta transmisión únicamente(9,16,18).

Existen casos de malaria grave, los cuales desencadenan complicaciones principalmente para pacientes con factores de riesgo como los antes mencionados y con un caso de malaria debido a *P. falciparum* principalmente. A los cuales en caso de ameritar hospitalización se les da el siguiente manejo (1, 2,11,14):

-TRATAMIENTO DE SOPORTE

Los pacientes que desarrollan síndrome de distress respiratorio deben ingresar a una unidad de cuidados intensivos (UCI), con monitorización, gases arteriales, glucemia y diuresis. Se deben corregir todas las posibles causas reversibles de distress e instaurar profilaxis primaria de enfermedad tromboembólica venosa y hemorragia digestiva. Es preferible iniciar nutrición vía enteral. No hay evidencia



de uso de corticoides, manitol o exanguíneo transfusión(14).

-FLUIDOTERAPIA

Se recomienda una estrategia conservadora que consiste en reducir líquidos y forzar el balance hídrico negativo, con esto logramos una disminución en la incidencia de edema pulmonar, fracaso multiorgánico y estancia menor hospitalaria(14). La OMS recomienda glucosado al 5% o salino al 0.9% a 3-4 ml/kg/h en pediátricos y 1-2 ml/kg/h en adultos.(7) Si se necesita se puede emplear cristaloides y vasopresores, evitando el empleo de adrenalina debido a su causante de acidosis láctica. Ante presión venosa central elevada se recomienda diuréticos de asa, opiáceos o diálisis, para mejorar el gasto cardiaco(14).

-SOPORTE VENTILATORIO

Como soporte inicial se puede utilizar mascarilla facial con flujo FiO₂ de 0.5-0.6 o ventilación mecánica no invasiva. Se debe valorar ventilación invasiva en casos de: alteración de conciencia o necesidad de FiO₂ mayor a 0.6 para mantener PaO₂ mayor a 60 mmHg (14).

En Costa Rica según las normas vigentes se va a hospitalizar a los pacientes que presenten las siguientes características: malaria cerebral, anemia grave, trombocitopenia, pancitopenia grave, ictericia, ruptura esplénica, lesión renal aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, edema agudo de pulmón, trastornos de la coagulación, sin embargo casos de malaria que requieran hospitalización no son frecuentes en el país debido a que el mayor causante del padecimiento en el país es por *P. vivax* y su clínica es benigna, mientras que las manifestaciones graves son por *P. Falciparum*

el cual no es frecuente en el país en los últimos 10 años (2010-2020) únicamente hemos presentado 5 casos de *P. Falciparum* y ninguno ha desencadenó una complicación que amerite hospitalización.(8) Al igual que aquellos con deficiencia de la enzima eritrocítica Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PDH), en los casos que produce hemólisis moderada o graves, así como los pacientes indigentes, alcohólicos, embarazadas y niños en mal estado general, con problema social, y aquellas personas en riesgo geográfico(8).

COMPLICACIONES

Las complicaciones son objetivo de estudio no por su frecuencia si no por su alta mortalidad. Cuadros más comunes: malaria cerebral, insuficiencia renal, acidosis metabólica, edema pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (12, 14). Las pacientes en estado grávido tienen mayor riesgo de presentar complicaciones tales como óbito fetal, parto prematuro, anemia severa y SDRA principalmente el cual presenta una mortalidad de 23 a 29% preparto y 50% posparto(1). La malaria en el embarazo da como resultado bajo peso al nacer, parto pretérmino, retardo de crecimiento intrauterino y mortalidad perinatal(1, 5).

Los niños que llegan a complicarse presentar los siguientes síntomas: anemia grave, sufrimiento respiratorio, acidosis metabólica o paludismo cerebral (7).

La incidencia de complicaciones pulmonares ha incrementado en los últimos años, entre pacientes de 20 - 40 años no inmunes y en demora en diagnóstico (después del séptimo día de inicio de sintomatología). Un 4-18% presenta síntomas respiratorios, un 23% edema



pulmonar, y con respecto al Síndrome de Distres Respiratorio Agudo se presenta en el 5-25 % del total de pacientes con *P. Falciparum* y en el 1-10% del total de los pacientes con *P. vivax*. (14). El desarrollo de Síndrome de Distres Respiratorio Agudo es un factor predictivo de mortalidad, 40% de los pacientes que presentan esta complicación fallecen. El pronóstico empeora al ser el agente causal *P. falciparum* (14).

Una vez el paciente se ha diagnosticado con malaria y ha terminado su tratamiento se realiza un seguimiento del paciente por parte del personal clínico de su comunidad y un control de laboratorios por gota gruesa con Tinción de Giemsa a los 2,3,4,7,14,21,28 días del inicio del tratamiento y se debe hacer conteo parasitario del mismo. Para *P. vivax* y *P. malariae* se realiza gota gruesa a los 3,7, 14,21 y 28 días y también se realiza conteo parasitario (8).

PREVENCIÓN

La lucha antivectorial es la meta de la OMS para lograr reducir la transmisión y lograr algún día la erradicación del paludismo. Se recomienda principalmente para la reducción de contagio protegerse contra los mosquitos mediante insecticidas o fumigación de interiores y también el uso de quimioprolifaxis en casos requeridos. (2,6) Rociar el interior de las viviendas una o dos veces al año confiere una protección comunitaria significativa (7). Apesar de estos esfuerzos por la protección contra *Anopheles* aun existe una gran cantidad de muertes en el mundo y de casos por año, se ha reducido en aproximadamente la mitad la carga parasitaria sin embargo no es la meta esperada a nivel mundial. Los grandes retos continúan siendo casos en los que se reporta resistencia a los medicamentos utilizados, recurrencia del

parasito, pérdida de inmunidad, resistencia al insecticida, países de pobreza con poco acceso a servicios de salud, son algunos de los aspectos en los cuales se debe seguir trabajando para lograr la erradicación de la malaria a nivel global(16,18,7).

La vacuna RTS,S / AS01 es la única que ofrece protección parcial en niños pequeños actuando contra el *P. falciparum*. Se ha introducido la vacuna solo en determinadas zonas de África, Ghana, Kenia y Malawi (7). La estrategia de la OMS para el 2030 pretende disminuir la incidencia y mortalidad en un 90% y eliminar la enfermedad en al menos 35 países para ese año (7).

CONCLUSIONES

La malaria es una enfermedad parasitaria de importancia en salud pública a nivel mundial. Actualmente se tiene un claro el abordaje de la misma en cuanto a diagnóstico con el gold standard de la gota gruesa, el manejo de caso sospechoso, la vigilancia en los sectores endémicos principalmente y un tratamiento estandarizado, exceptuando las nuevas cepas que adquieren resistencia. La OMS se encuentra en una lucha constante, la cual se actualiza año con año, para lograr su erradicación implementando diversas estrategias con la que ha logrado la misma en varios países del mundo, siendo el objetivo para el 2030 disminuir en un 90% su incidencia y mortalidad, sin embargo existen limitantes que han evitado lograr los objetivos planteados por la OMS para su erradicación, por lo cual cada se continua estudiando y cada 5 años se actualiza el manejo, las medidas preventivas y sus estrategias para conseguirlo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Arango-Pineda J, Guerrero M, Carvajal J, Escobar M. Malaria complicada por síndrome de dificultad respiratoria aguda en paciente embarazada: Reporte de un caso. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2019;84(4):326-331.
2. Ashley E, Pyae Phyo A, Woodrow C. Malaria. The lancet [Internet]. 2018 [cited 1 May 2020];391:1608-1621. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30324-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30324-6)
3. Cohee L, Laufer M. Malaria in Children. Pediatric Clinics of North America. 2017;64(4):851-866.
4. García López Hortelano M, Fumadó Pérez V, González Tomé M. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la malaria. Anales de Pediatría. 2012;78(2):124.e1-124.e8.
5. Campuzano Zuluaga G, Blair Trujillo S. Malaria: consideraciones sobre su diagnóstico. Medicina y laboratorio. 2010;16(7-8):311-354.
6. INCIENSA, Caja Costarricense del Seguro Social, Ministerio de salud. Plan de eliminación de la malaria en costa rica, 2015-2020. San José; 2015.
7. OMS. Paludismo [Internet]. Who.int. 2018 [cited 25 April 2020]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
8. INCIENSA, Caja Costarricense del Seguro Social, Ministerio de salud. Norma de malaria. San José, Costa Rica; 2016.
9. Talapko J, Škrlec I, Alebić T, Jukić M, Včev A. Malaria: The Past and the Present. Microorganisms. 2019;7(6):179.
10. OMS. World malaria report 2019 [Internet]. Who.int. 2019 [cited 25 April 2020]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>
11. Gerstenlauer C. Recognition and Management of Malaria. Nursing Clinics of North America. 2019;54(2):245-260.
12. Vásquez A, Tobón A. Mecanismos de patogenia en la malaria por *Plasmodium falciparum*. Biomedica. 2012;32:106-120.
13. Knudson Ospina R, Sánchez Pedraza R, Pérez Mazorra M, Cortés Cortés L, Guerra Vega Á, Nicholls Orejuela R. Perfil clínico y parasitológico de la malaria por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* no complicada en Córdoba, Colombia. Revista de la Facultad de Medicina. 2015;63(4):595-607.



14. Cabezón Estévez I, Górgolas Hernández-Mora M. Actualización de las complicaciones pulmonares de la malaria. *Medicina Clínica*. 2016;146(8):354-358.
15. Poostchi M, Silamut K, Maude R, Jaeger S, Thoma G. Image analysis and machine learning for detecting malaria. *Translational Research*. 2018;194:36-55.
16. Organización mundial de la salud. Marco para la eliminación de la malaria. Washington DC: Organización panamericana de la salud; 2017.
17. Aristizábal Giraldo M, Martínez Sánchez L, Quintero Moreno D, Muñoz Ríos J, Valencia Asprilla L. Malaria, enfermedad tropical de múltiples métodos diagnósticos. *Archivos de Medicina (Manizales)*. 2017;17(2):402-414.
18. Organización mundial de la salud. Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030. OMS; 2020.



Manejo de la Fibrilación Atrial.

Malaria: bibliographic review.

Pág. 176,185

Recibido: 05-05-2020

Aceptado: 03-07-2020

Dra. Viviana Ruiz Loría¹

Dra. Sabrina Acosta Egea²

Dra. Ana Sofía Echeverría Flores³

1,2,3. Médico General, Trabajador Independiente. San José, Costa Rica.

RESUMEN

La fibrilación atrial es una taquiarritmia supraventricular con impacto significativo en la salud. Es la arritmia sostenida más común y se caracteriza por provocar palpitaciones, alteraciones a nivel del electrocardiograma y en el pulso del paciente. Comúnmente se asocia a anomalías cardiovasculares y presenta morbilidad y mortalidad significativas. El manejo del ritmo y la frecuencia tienen el mismo riesgo de evento cerebrovascular y mortalidad, por lo que actualmente se sigue debatiendo sobre cuál manejo es prioritario. Es imprescindible evaluar el riesgo cardioembólico, aún tras restaurar un ritmo sinusal, para determinar cuáles pacientes deben ser anticoagulados. Actualmente se prefiere utilizar los anticoagulantes orales de acción directa, sobre la warfarina para los pacientes con fibrilación atrial no valvular. Es importante tratar adecuadamente la fibrilación atrial para reducir los síntomas, prevenir una tromboembolia y una posible cardiomiopatía.

PALABRAS CLAVE

Fibrilación atrial, arritmia, manejo

ABSTRACT

Atrial fibrillation is a supraventricular tachyarrhythmia with a significant health impact. It's the most common sustained arrhythmia and it's characterized by causing palpitations, alterations on the electrocardiogram and on its patient's pulse. It is commonly associated with cardiovascular abnormalities and significant morbidity and mortality. The management of rhythm and rate have the same stroke and mortality risk, and it's still currently being debated which management should be prioritized. It is essential that the cardioembolic risk is assessed, even after restoring sinus rhythm, to determine which patients should be anticoagulated. Direct-acting oral anticoagulants are currently preferred over warfarin for patients with nonvalvular atrial fibrillation. Proper treatment for atrial fibrillation



is important in order to reduce symptoms, prevent thromboembolisms, and possible cardiomyopathy.

Key words

Atrial fibrillation, arrhythmia, management

INTRODUCCIÓN

La fibrilación atrial se diagnostica por medio de electrocardiograma con sus características de ausencia de onda P, línea de base irregular, presencia de un intervalo R-R variable, frecuencia cardiaca variable y complejo QRS angosto (1). El manejo actual de la fibrilación atrial está centrado en reducir la morbilidad y la mortalidad que tiene esta patología, así como la mejoría de sintomatología con consecuente disminución de visitas al centro de emergencias y de hospitalizaciones (2,3,4,5). Esta es la causa más común de arritmia cardiaca diagnosticada en los servicios de emergencias en Estados Unidos (3,4,6). Es un factor de riesgo independiente para evento cerebrovascular, insuficiencia cardiaca y para mortalidad (4,5). La clasificación de la misma está compuesta por su duración, su recurrencia y la clínica del paciente. Sus estrategias de manejo se han basado en manejo del ritmo, de la frecuencia y la anticoagulación (7).

La anticoagulación oral con antagonistas de vitamina K ha sido la base para la prevención de evento cerebrovascular, sin embargo recientemente han salido medicamentos que inhiben los efectos de la trombina y del factor Xa (9). Los objetivos de la presente revisión bibliográfica son explicar el manejo inicial de los pacientes con fibrilación atrial desde el servicio de emergencias, describir las técnicas de manejo de frecuencia, manejo de ritmo y la anticoagulación utilizada.

MÉTODOS:

La presente revisión bibliográfica se realizó mediante la recopilación y análisis de estudios y artículos basados en evidencia de las bases de datos de Pubmed, Elsevier y Google Scholar. Se seleccionó literatura tanto en inglés como en español. Se utilizaron palabras de búsqueda como “fibrilación atrial,” “arritmias,” y “manejo.” Se utilizaron como criterios de inclusión la validez de las fuentes bibliográficas por hospitales reconocidos a nivel mundial, artículos y estudios realizados por médicos especialistas en el área de interés, y que se hayan realizado en el periodo entre el 2015-2020. Se excluyeron por lo tanto aquellas fuentes con antigüedad anterior al 2015, con excepción a las guías del 2011 y del 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología y la American Heart Association.

MANEJO DE LA FRECUENCIA

Hay una decisión que se debe tomar al presentarse con un caso de fibrilación atrial, y esa es la de ir tras el control del ritmo o de la frecuencia cardiaca (10). Comúnmente, la mayoría de los médicos han preferido el control del ritmo sobre el control de la frecuencia, pero los ensayos clínicos muestran ahora que, comparando ambos, el control del ritmo no mejora en general la mortalidad, la frecuencia de los accidentes cerebrovasculares o la hospitalización, ni la calidad de vida (11).

Hay 3 razones para tratar la fibrilación auricular: reducir los síntomas, prevenir la tromboembolia y prevenir la cardiomiopatía (1,11). Sin importar la estrategia de manejo crónico que se elija, cada paciente con fibrilación atrial detectada de novo debe recibir control de frecuencia ventricular adecuado (10). Una fibrilación atrial



ventricular rápida sostenida puede llevar a una cardiomiopatía causada por taquicardia (10,11) Los enfoques para tratar a los pacientes con fibrilación auricular de reciente aparición en emergencias varían enormemente (12). La estrategia de “esperar y ver”, con cardioversión retrasada si es necesario dentro de las 48 horas siguientes a la aparición de los síntomas, tiene ventajas para los pacientes (12).

La meta de FC para control de frecuencia ha evolucionado con los años (7,10,11). El ensayo prospectivo aleatorio Control de Ritmo vs. Cardio Eléctrico versión II del 2010 estableció que una estrategia de control de ritmo indulgente (objetivo de ritmo cardíaco en reposo, <110 latidos/min) es tan efectiva como una estrategia de control de ritmo estricto (objetivo de ritmo cardíaco en reposo, <80 latidos/min) (7,10,11,13). Se comparó ambas maneras, y no se vieron diferencias significativas en morbilidad y mortalidad cardiovascular incluyendo la prevalencia de síntomas de fibrilación atrial, hospitalizaciones por falla cardíaca y evento cerebrovascular en pacientes con una fracción de eyección ventricular mayor de 40% (7). Aún en el escenario de falla cardíaca, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, hipotensión y congestión pulmonar, no está probado que el control estricto de la frecuencia tenga algún beneficio sobre control permisivo (7). Parámetros de control de frecuencia cardíaca permisivo son más fáciles de obtener en emergencias y mantener en ambulatorio, haciendo esto una opción más simple para el paciente y los profesionales de la salud (7). Para el seguimiento, la frecuencia cardíaca puede ser revisada en citas control o vía un monitor ECG ambulatorio de 24 horas (7).

Para controlar la frecuencia, lo que se hace principalmente es el bloqueo del nodo

atrioventricular para limitar la frecuencia de la conducción atrioventricular, y esto se logra con beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, y/o digitálicos (10,11,13). Beta bloqueadores con recomendaciones clase 1 son metoprolol, esmolol, y propranolol (7). Posibles efectos adversos son hipotensión, bloqueo cardíaco, bradicardia, broncoespasmo y falla cardíaca (7).

Antagonistas de canales de calcio con recomendaciones clase 1 son diltiazem y verapamilo (7). Ambos tienen perfiles de seguridad similares, incluyendo sus efectos en la presión arterial (7). Diltiazem se usa a dosis de 0.25 mg/kg intravenoso (IV) en 2 minutos, aunque se ha visto efectividad a dosis menores a 0.2 mg/kg con menor riesgo de hipotensión (7). Además de la hipotensión, otros efectos adversos posibles son bloqueo cardíaco y falla cardíaca por sus efectos inotrópicos negativos; por lo que no se deben usar en pacientes con falla cardíaca descompensada (7). No tienen efecto adverso de broncoespasmo y son preferidos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma (7).

La digoxina funciona al aumentar la actividad vagal y el periodo refractario del nodo AV, lo que va a disminuir la frecuencia ventricular (7). El inicio de acción IV de digoxina es mínimo 60 minutos y su efecto pico puede tomar hasta 6 horas; por lo que es de uso limitado en el manejo agudo de fibrilación atrial con respuesta ventricular rápida (7). No es recomendado como agente de primera línea en el manejo fibrilación atrial paroxismal (7). No reduce la taquicardia que se produce con el ejercicio, y es poco probable que controlen la frecuencia en pacientes con insuficiencia cardíaca y alta actividad simpática (11). Es mejor utilizarlo como



ventricular rápida sostenida puede llevar a una cardiomiopatía causada por taquicardia. (10,11) Los enfoques para tratar a los pacientes con fibrilación auricular de reciente aparición en emergencias varían enormemente (12). La estrategia de “esperar y ver”, con cardioversión retrasada si es necesario dentro de las 48 horas siguientes a la aparición de los síntomas, tiene ventajas para los pacientes (12).

La meta de FC para control de frecuencia ha evolucionado con los años. (7,10,11) El ensayo prospectivo aleatorio Control de Ritmo vs. Cardio Eléctrico versión II del 2010 estableció que una estrategia de control de ritmo indulgente (objetivo de ritmo cardíaco en reposo, <110 latidos/min) es tan efectiva como una estrategia de control de ritmo estricto (objetivo de ritmo cardíaco en reposo, <80 latidos/min) (7,10,11,13). Se comparó ambas maneras, y no se vieron diferencias significativas en morbilidad y mortalidad cardiovascular incluyendo la prevalencia de síntomas de fibrilación atrial, hospitalizaciones por falla cardíaca y evento cerebrovascular en pacientes con una fracción de eyección ventricular mayor de 40% (7). Aún en el escenario de falla cardíaca, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, hipotensión y congestión pulmonar, no está probado que el control estricto de la frecuencia tenga algún beneficio sobre control permisivo (7). Parámetros de control de frecuencia cardíaca permisivo son más fáciles de obtener en emergencias y mantener en ambulatorio, haciendo esto una opción más simple para el paciente y los profesionales de la salud (7). Para el seguimiento, la frecuencia cardíaca puede ser revisada en citas control o vía un monitor ECG ambulatorio de 24 horas (7).

Para controlar la frecuencia, lo que se hace principalmente es el bloqueo del nodo atrioventricular para limitar la frecuencia de la

conducción atrioventricular, y esto se logra con beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, y/o digitálicos (10,11,13). Beta bloqueadores con recomendaciones clase 1 son metoprolol, esmolol, y propranolol (7). Posibles efectos adversos son hipotensión, bloqueo cardíaco, bradicardia, broncoespasmo y falla cardíaca (7).

Antagonistas de canales de calcio con recomendaciones clase 1 son diltiazem y verapamilo (7). Ambos tienen perfiles de seguridad similares, incluyendo sus efectos en la presión arterial (7). Diltiazem se usa a dosis de 0.25 mg/kg intravenoso (IV) en 2 minutos, aunque se ha visto efectividad a dosis menores a 0.2 mg/kg con menor riesgo de hipotensión (7). Además de la hipotensión, otros efectos adversos posibles son bloqueo cardíaco y falla cardíaca por sus efectos inotrópicos negativos; por lo que no se deben usar en pacientes con falla cardíaca descompensada (7). No tienen efecto adverso de broncoespasmo y son preferidos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma (7).

La digoxina funciona al aumentar la actividad vagal y el periodo refractario del nodo AV, lo que va a disminuir la frecuencia ventricular (7). El inicio de acción IV de digoxina es mínimo 60 minutos y su efecto pico puede tomar hasta 6 horas; por lo que es de uso limitado en el manejo agudo de fibrilación atrial con respuesta ventricular rápida (7). No es recomendado como agente de primera línea en el manejo fibrilación atrial paroxismal (7). No reduce la taquicardia que se produce con el ejercicio, y es poco probable que controlen la frecuencia en pacientes con insuficiencia cardíaca y alta actividad simpática (11). Es mejor utilizarlo como adjunto en pacientes con un beta-bloqueador o un antagonista de canales de calcio (7).



ventricular (2,7). Dofetilide es de la misma clase y se utiliza principalmente en pacientes con fibrilación atrial persistente, sin embargo, por su toxicidad requiere de 72 hrs de monitoreo no invasivo (7). Recientemente se aprobó un nuevo medicamento llamado Vernakalant, el cual es un antiarrítmico atrio selectivo, con una duración de 12 minutos aproximadamente para realizar la cardioversión con efectos adversos como hipotensión y bradicardia (2).

El manejo del ritmo se ha visto que puede funcionar en pacientes con gran sintomatología y en pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural (11). Es normal que cuando se presente un paciente joven en un servicio de emergencias con el primer episodio de fibrilación atrial sintomática se prefiera control del ritmo ya que tiene mucha probabilidad de persistir con ritmo sinusal posterior a cardioversión ya que no tiene cardiopatía estructural (11).

Tabla 1. Cardioversión Farmacológica

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis</i>	<i>Detalle</i>
Flecainida	200mg VO o 2mg/kg IV en 10min	Evitar en pacientes con cardiopatía estructural, cardiopatía isquémica o miocardiopatía
Propafenona	600mg VO o 2mg/kg IV en 10 min	Evitar en pacientes con cardiopatía estructural, cardiopatía isquémica o miocardiopatía
Ibutilide	1mg IV en 10 min (se puede repetir)	Riesgo de "torsades de pointes"
Amiodarona	6mg/kg IV en 60min o 1.2gr en 24hrs	Riesgo de hipotensión

ANTICOAGULACIÓN

La fibrilación atrial aumenta 5 veces el riesgo de presentar un ataque cerebrovascular y este tiene una morbilidad y mortalidad mayor comparado con los eventos cerebrovasculares no relacionados a fibrilación atrial (7,9,14).

Aproximadamente un 80% de los eventos cerebrovasculares son de tipo isquémicos y de estos 20-30% se relacionan a fibrilación atrial (14). Los pacientes con esta alteración que tengan una edad entre 80-89 años tienen un riesgo de hasta 8% de presentar un ataque cerebrovascular (7). Los pacientes con fibrilación atrial que no reciben tratamiento anticoagulante tienen una posibilidad de 0%-15,2% por año o más de presentar un evento tromboembólico (14). Por lo tanto, un tratamiento antitrombótico temprano y adecuado es crítico para estos pacientes (7). Es necesario utilizar una escala para estratificar el riesgo de presentar una embolia en pacientes con fibrilación auricular (7,14).

Actualmente existen varios puntajes que determinan este riesgo y que guían hacia una terapia antitrombótica como; CHADS2, CHA2DS2VASc, ATRIA, Framingham, R2CHADS2, CHA2DS2VASc-R, AFI y SPAF15 (9,14). Sin embargo, el más utilizado es el CHA2DS2VASc (Tabla 2), ya que identifica mejor a los pacientes con muy bajo riesgo tromboembólico que igual se beneficiarían de un tratamiento anticoagulante, que las otras escalas no hacen (7,9,11,14,15,16). Se recomienda iniciar anticoagulación en pacientes con un CHA2DS2VASc ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres, mientras que si presenta un CHA2DS2VASc de 0 en hombres y 1 en mujeres no se debe comenzar dicho tratamiento (Tabla 3) (14). El riesgo de sangrado intracraneal se determina



mediante las escalas de HEMORR2HAGES, HAS-BLED, ATRIA y ORBIT (14) De estas, la más utilizada es la HAS-BLED, y se utiliza para ayudar a identificar los factores que disponen a eventos hemorrágicos y corregir aquellos que son modificables (14,16) Sin embargo, estas escalas no se deben utilizar para tomar una decisión sobre el inicio o suspensión de la anticoagulación, ya que el riesgo de un evento cerebrovascular supera al riesgo de sangrado (14,15).

Tabla 2. Escala CHA₂DS₂ VASc

Características	Puntaje
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
ICTUS o Accidente isquémico transitorio	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74	1
Sexo femenino	1

Fuente: Zimetbaum P. *In the Clinic: atrial fibrillation* (vol 153, ITC61-15, 2010). Ann Intern Med. 2017 Jun 20;166(12):920. DOI: 10.7326/AITC201703070

Tabla 3. Guías para Profilaxis Tromboembólica Acorde a la Escala CHA₂DS₂ VASc

Escala CHA ₂ DS ₂ VASc	Recomendaciones
0	No se requiere terapia
1	No se requiere terapia pero tratamiento con aspirina o un anticoagulante (warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán) es también razonable
2 o más	Anticoagulación con warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán

Fuente: Zimetbaum P. *In the Clinic: atrial fibrillation* (vol 153, ITC61-15, 2010). Ann Intern Med. 2017 Jun 20;166(12):920. DOI: 10.7326/AITC201703070

Los pacientes que presentan una fibrilación atrial no valvular por mayor a 48 horas tienen un riesgo aumentado de un tromboembolismo y un evento cerebrovascular, mientras que aquellos que lo presentan por menos de 48 horas tienen una posibilidad de menos de un 1% (7,13). Si los pacientes se encuentran hemodinámicamente estables y la fibrilación auricular lleva menos de 48 horas se puede realizar una cardioversión sin necesidad de anticoagulación, pero si llevan más de 48 horas se debe anticoagular al paciente por 3 semanas antes del procedimiento y después por 4 semanas tras la cardioversión eléctrica o farmacológica (7,16). Se recomienda realizar una ecocardiografía transesofágica para evidenciar posibles trombos en el atrio izquierdo, y si este es el caso, se debe mantener la anticoagulación por 3 semanas para luego repetir la ecocardiografía (7,13). Aunque se devuelva al paciente a un ritmo sinusal, esto no garantiza que este ritmo se mantenga y por lo tanto hay que entender que el paciente permanece en riesgo para eventos tromboembólicos y se debe tratar adecuadamente (7).

La warfarina es el único medicamento aprobado para una fibrilación atrial valvular, y por muchos años también lo fue para las no valvulares (9,14) Sin embargo, actualmente en pacientes sin contraindicaciones, la primera línea de tratamiento para fibrilación atrial no valvular son los anticoagulantes orales de acción directa por sus mayores beneficios (14). La warfarina tiene una ventana terapéutica estrecha, numerosas interacciones farmacológicas y alimentarias, no es costo efectiva a largo plazo y necesita una monitorización estricta por su alto riesgo de sangrado (9,17)..También, una gran dificultad de este medicamento es mantener el índice internacional normalizado entre 2 y 3, el cual solo se logra en 2/3 de los ensayos de prueba



que se han realizado (7,14). Por lo tanto, es importante mantener un control estricto al inicio de la terapia (7).

Los anticoagulantes orales de acción directa que se utilizan actualmente son; dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán (Tabla 4) (14). Todos estos previenen eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación atrial pero se debe escoger según el tipo de paciente y el escenario (14). Pacientes con alto riesgo de sangrado gastrointestinal se recomienda comenzar con apixaban o dabigatrán (14). Si tienen alto riesgo de sangrado mayor se utiliza apixaban, dabigatrán o edoxabán (14). Si ocurre un evento cerebrovascular a pesar de estar en tratamiento con warfarina se sugiere utilizar dabigatrán (14). Pacientes con quejas gastrointestinales se debe iniciar con apixabán, rivaroxabán o edoxabán (14). Dabigatrán fue el único inhibidos directo de trombina que demostró una disminución en la probabilidad de un evento cerebrovascular o un embolismo sistémico al utilizar 110 mg dos veces al día comparado con los pacientes utilizando warfarina (7). Los anticoagulantes orales de acción directa son no reversibles, por lo tanto se debe evaluar el riesgo/beneficio antes de comenzar el tratamiento (7,17).

Los antiagregantes como la aspirina o clopidogrel, no se recomiendan para reemplazar a los anticoagulantes ya que son menos eficientes para prevenir los eventos cerebrovasculares y tienen una tasa de sangrado similar a los anticoagulantes (14) Estos medicamentos se deben utilizar únicamente en pacientes que presentan alergia hacia la warfarina o los anticoagulantes orales de acción directa, no toleran los anticoagulantes, se rehúsan a utilizarlos, no tienen historia previa de un evento cerebrovascular o un ataque isquémico, son menores de 65 años, no tienen hipertensión, diabetes o fallas cardíacas (7,11).

Según las guías del 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología y las del American Heart Association del 2011, se recomienda utilizar clopidogrel junto a la aspirina en los pacientes que el médico contraindica el uso de anticoagulantes o el paciente rehúsa utilizar estos medicamentos, ya que se ha observado que el uso de estos dos tratamientos juntos reduce más la posibilidad de un evento cerebrovascular (7,11). Sin embargo, de igual forma esta combinación no es igual de efectiva que la warfarina (7,11).

Tabla 4. Anticoagulantes No Dependientes de Vitamina K para el Tratamiento de Fibrilación Atrial

	<i>Dabigatrán</i>	<i>Rivaroxabán</i>	<i>Apixabán</i>	<i>Edoxabán</i>
Mecanismo	Inhibidor directo de trombina	Inhibidor Factor Xa	Inhibidor Factor Xa	Inhibidor Factor Xa
Dosis	150 mg BID	20 mg c/d con comidas	5mg BID	60mg c/d si paciente con CICr > 50 y < 95 mL/min
Contraindicaciones	CICr <15mL/min o válvula cardiaca artificial	CICr <15mL/min o válvula cardiaca artificial	CICr <15mL/min o válvula cardiaca artificial	CICr >95 mL/min o válvula cardiaca artificial

BID= Dos veces al día
c/d= Cada día
CICr= Aclaramiento Creatinina
Fuente: Zimetbaum P. *In the Clinic: atrial fibrillation* (vol 153, ITC61-15, 2010). Ann Intern Med. 2017 Jun 20;166(12):920. DOI: 10.7326/AITC201703070



CONCLUSIÓN

La fibrilación atrial es una patología sumamente común en los servicios de emergencias. El manejo de la misma es importante para determinar cuál opción tendrá menor morbi-mortalidad para el paciente, utilizando determinantes como recurrencia, edad, comorbilidades, etc. Actualmente se sigue debatiendo si se debe priorizar el manejo del ritmo versus el manejo de la frecuencia, pero al final depende de la disponibilidad de medicamentos en el centro hospitalario y la preparación médica del personal para la realización de los procedimientos. Cabe destacar que la anticoagulación es necesaria en aquellos pacientes con una fibrilación atrial de mayor a 48 horas por su alta posibilidad de presentar un evento cerebrovascular. Los

anticoagulantes orales de acción directa son actualmente los medicamentos de primera línea por sus mayores beneficios y control menos estricto. Sin embargo, la warfarina sigue siendo el único medicamento aprobado para las fibrilaciones atriales valvulares. El abordaje completo y oportuno con estas medidas terapéuticas, es imprescindible para obtener un pronóstico favorable y prevenir daños irreversibles a futuro.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses ni beneficios económicos al realizar este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forero-Gómez JE, Moreno JM, Agudelo CA, Rodríguez-Arias EA, Sánchez-MoscOSO PA. Fibrilación auricular: enfoque para el médico no cardiólogo. *Iatreia*. 2017 Oct Dic;30(4):404-422. DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n4a05
2. Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, Parkash R, Leblanc K, Atzema C, Healey JS, Bell A, Cairns J, Connolly S, Cox J. 2018 focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2018 Nov 1;34(11):1371-92. DOI 10.1016/j.cjca.2018.08.026
3. Heidenreich PA, Solis P, Estes NM, Fonarow GC, Jurgens CY, Marine JE, McManus DD, McNamara RL. 2016 ACC/AHA clinical performance and quality measures for adults with atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016 Aug 2;68(5):525-68. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.521
4. Ferreira C, Providência R, Ferreira MJ, Gonçalves LM. Atrial fibrillation and non-cardiovascular diseases: a systematic review. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Nov;105(5):519-26. DOI: 10.5935/abc.20150142



5. Bhatia, S., Sugrue, A. and Asirvatham, S., 2018. Atrial Fibrillation: Beyond Rate Control. *Mayo Clin Proc.* March 2018;93(3):373-380
DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.10.024
6. Burashnikov A, Antzelevitch C. Pathophysiology of Atrial Fibrillation. Springer International Publishing. 2017. (2):15-25. DOI 10.1007/978-3-319-58000-5_2
7. Goralnick E, Bontempo L. Atrial Fibrillation. *Emerg Med Clin N Am.* 2015 August;33(3):597-612. DOI: 10.1016/j.emc.2015.04.008
8. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Journal of Arrhythmia.* 2017 Oct;33(5):369-409. DOI: 10.1016/j.joa.2017.08.001
9. Proietti M, Lip GY. Atrial fibrillation and stroke: making sense of recent observations on anticoagulation. *Cardiol clin.* 2016 May 1;34(2):317-28. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.12.006
10. Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes III NM. The state of the art: atrial fibrillation epidemiology, prevention, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016 Dec 1 (Vol. 91, No. 12, pp. 1778-1810). Elsevier. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.08.022
11. Zimetbaum P. In the Clinic: atrial fibrillation (vol 153, ITC61-15, 2010). *Ann Intern Med.* 2017 Jun 20;166(12):920-. DOI: 10.7326/AITC201703070
12. Pluymaekers NA, Dudink EA, Luermans JG, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven J, Bucx JJ, Rienstra M, Kamp O, Van Opstal JM, Alings M. Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019 Apr 18;380(16):1499-508. DOI: 10.1056/NEJMoa1900353
13. Andrade JG, Macle L, Nattel S, Verma A, Cairns J. Contemporary atrial fibrillation management: a comparison of the current AHA/ACC/HRS, CCS, and ESC guidelines. *Can J Cardiol.* 2017 Aug 1;33(8):965-76. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.002
12. Gómez-Rosero JA, Sierra-Vargas EC. Verdades y controversias de la anticoagulación en fibrilación auricular no valvular. *Rev Colomb de Cardiol.* 2019 Oct 11. DOI: 10.1016/j.rccar.2019.07.006



15. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):806-17. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31257-0
16. Poveda Rodriguez CA, García García LA, Trejos Hernández J, Villegas Sequiera LR, Vásquez M, Alonso E, González Castro D. Tratamiento agudo de la fibrilación auricular. *Rev Med Costa Rica Centroam*. 2016 Aug 15;73(620):677-81.
17. Chen ST, Patel MR. Comparison of anticoagulant therapy for atrial fibrillation-novel oral anti-coagulants versus vitamin K antagonists. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jan 1;60(4-5):514-23. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.01.005



Actualización en fascitis necrotizante

Update on necrotizing fasciitis

Pág. 186,194

Recibido: 08-06-2020

Aceptado: 13-07-2020

Dr. Daniel Morún Calvo¹

Dra. Marcela Kriebel Haehner²

Dr. Andrey González Chavarría³

Dra. Adriana Zúñiga Villegas⁴

1,2,3,4. Médico General, Trabajador Independiente. San José, Costa Rica.

RESUMEN

La fascitis necrotizante es una enfermedad infecciosa grave, poco frecuente y de difícil diagnóstico de los tejidos blandos. Generalmente se caracteriza por ser polimicrobiana y su manejo es difícil por la necrosis que genera. La mortalidad de esta patología es alta y la mejor manera de mejorar el pronóstico es conocer de la misma, con diagnóstico y tratamiento precoz.

PALABRAS CLAVE

fascitis necrotizante, infección de tejidos blandos, fascia

ABSTRACT

Necrotizing fasciitis is a rare and serious infectious disease that is difficult to diagnose localized in soft tissues. It is generally characterized by being

polymicrobial and its management is difficult due to the necrosis it generates. The mortality of this pathology is high and the best way to improve the prognosis is knowledge about disease and the early diagnosis and treatment.

KEY WORDS

fasciitis, necrotizing, soft tissue infection, fascia

INTRODUCCIÓN

La fascitis necrotizante (FN) es una infección poco frecuente y rápidamente progresiva en los tejidos blandos, altamente destructiva que provoca necrosis de la piel, tejido subcutáneo y fascia. Debido a estas características, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno son necesarios para lograr reducir la morbilidad y mortalidad que genera (1).



En esta entidad, la presencia de necrosis de la fascia es el factor determinante, ya que se encuentra ausente en otras infecciones de tejidos blandos como la celulitis necrotizante y en la mionecrosis (2). Esta infección se diagnostica con mayor frecuencia entre la cuarta y séptima década, con un predominio en hombres. Su incidencia es de 0,4 por cada 100,000 habitantes. La mortalidad global oscila entre 20% a 47% (3). Debido a su baja incidencia y las dificultades en la terapéutica, el objetivo de esta revisión se basa en exponer los datos más recientes sobre la fisiopatología, etiología, clasificación, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de esta entidad para el manejo adecuado y oportuno.

Métodos

La búsqueda para la revisión sistemática de este tema se hizo en la base de datos como PubMed, UpToDate, The Cochrane y Scielo. Los criterios de inclusión fueron publicaciones en publicaciones recientes, con las palabras clave “fascitis necrotizante”, “infección de tejidos blandos” y “fascia”, en el idioma español e inglés. Se revisaron 14 artículos que cumplen con los puntos esenciales sobre el tema.

Etiología

La fascitis necrotizante se puede dividir en dos categorías según los microorganismos causales: polimicrobiana (Tipo I) y monomicrobiana (Tipo II). La tipo I, siendo la más frecuente (4), es una infección causada por especies de anaerobios (comúnmente Bacteroides, Clostridium o Peptostreptococcus) en combinación con enterobacterias (como E. coli, Enterobacter, Klebsiella y Proteus) y uno o más estreptococos facultativos. Los hongos y aerobios obligatorios, como Pseudomonas aeruginosa, son

infrecuentes de encontrar en estos casos. En la tipo II, la causa más común es por estreptococo del grupo A u otro estreptococo beta-hemolítico. También, puede ser causado por Staphylococcus aureus. Organismos causales menos frecuentes incluyen Vibrio vulnificus y Aeromonas hydrophila (5).

Dentro de las complicaciones más frecuentes, la gangrena de Fournier, que se presenta en el periné, es causada por organismos facultativos (E.coli, Klebsiella y enterococos) junto con anaerobios (Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium, anaerobios o estreptococos microaerofílicos). En el caso de la infección necrótica en cabeza y cuello, la causa más frecuente son anaerobios de la mucosa oral (como Fusobacterias, estreptococos anaerobios, Bacteroides, y espiroquetas). El estreptococo beta-hemolítico es que agente causal más frecuente en neonatos (5).

Factores de riesgo

Este padecimiento se puede diagnosticar tanto en individuos sanos como en portadores de enfermedades crónicas, en cualquier grupo de edad. Sin embargo, es más frecuente entre 40 y 70 años de edad, con cierto predominio en hombres (5,6). Otros factores de riesgo incluyen, trauma (mayor o menor), heridas en piel, cirugía reciente, diabéticos, alcohólicos, inmunosupresos, obesos, pacientes oncológicos, malnutrición, con enfermedades vasculares periféricas e insuficiencia renal y hepática (7). En mujeres, particularmente se encuentra en embarazadas, con un parto reciente, aborto o procedimiento ginecológico reciente (8).



PATOGENIA

El proceso de infección inicia en la fascia superficial, donde se genera un crecimiento y proliferación bacteriana, de toxinas y enzimas que generan una disrupción de la misma generando progresión a profundidad de los tejidos.

Esta proliferación también produce una liberación de citoquinas que generan necrosis de la fascia superficial y trombosis de la red vascular adyacente (9,10). Al existir este compromiso necrótico asociado a infección se afectan los planos más profundos y la dermis, persentandose los signos clínicos locales característicos de la enfermedad: necrosis cutánea, ulceración y presencia de lesiones ampollosas (11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La FN se caracteriza por presentar inicialmente un cuadro inespecífico de dolor fuera de proporción al edema y eritema presente. Sin embargo esta presentación puede verse afectada en paciente que hayan recibido analgesia, padecen de neuropatía diabética, o tengan alteración del estado de consciencia. Conforme el cuadro evoluciona se desarrollan ampollas y bullas quienes son intermediarias entre la fase temprana y la fase tardía (Tabla 1).

Por lo tanto todo paciente que se presente con dolor de inicio súbito en una extremidad, con o sin un portal de entrada bacteriano aparente con o sin presencia de fiebre se debe realizar el diagnóstico diferencial de FN (12).

Tabla 1. Evolución de signos clínicos de fascitis necrotizantes temprana a tardía

Estadio 1 (temprano)	Estadio 2 (intermedio)	Estadio 3 (tardío)
Calor a la palpación Eritema Dolor a la palpación (más allá de las áreas apatentes en piel) Edema	Ampollas o bullas (líquido seroso) Fluctuación de piel Induración de piel	Bullas hemorrágicas Anestesia al tacto Crépitos Necrosis de la piel con descoloración y progresión a gangrena

Fuente: Adaptado de Tabla 3 “Evolution of physical signs of necrotizing fasciitis from early to late disease”. Tomado del artículo Early diagnosis of necrotizing fasciitis” de John Wiley & Sons Ltd.

DIAGNÓSTICO

Importancia del diagnóstico temprano: en la FN el diagnóstico temprano es primordial para disminuir la morbimortalidad que genera un abordaje tardío. Este fallo en el diagnóstico temprano se debe diversos factores clínicos, como lo son: la ausencia de fiebre, esto se debe por el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para el manejo del dolor que enmascaran este signo; cuando el agente causal es *C.sordelli* con frecuencia la fiebre se encuentra ausente; otro factor, es la ausencia de manifestaciones cutáneas ya que el sitio de entrada bacteriano puede no ser evidente y sus manifestaciones se presentan de forma tardía. Por otra parte en los estudios por imágenes, las radiografías suelen mostrar únicamente edema sin evidencia de gas en los tejidos blandos, lo



que tienen a confundir en el diagnóstico (13).

Estos paciente usualmente se presentan con la triada de dolor, edema y eritema, la cual es inespecífica y erróneamente se puede diagnosticar como celulitis o absceso. Una característica clínica determinante de la fascitis necrotizante es el dolor fuera de proporción al eritema y/o edema que se encuentra presente (14). Las cuatro características diferenciadoras de la FN de una infección simple de tejidos blandos son: el dolor que se extiende más allá del área por la diseminación de toxinas; en la FN los márgenes comprometidos no son definidos; la linfangitis rara vez se encuentra presente ya que la infección se encuentra en la fascia profunda y no en la piel; y por último en la FN la enfermedad progresa rápidamente a pesar del uso de antibióticos (12).

Estudios por imágenes: Las técnicas por imagen pueden ser útiles para orientar el diagnóstico en una infección necrotizante, sin embargo, este no debe retrasar la intervención quirúrgica cuando la clínica sugiera el diagnóstico de FN, cuya tasa de falsos negativos es elevada.

- Tomografía axial computarizada (TAC): es el estudio de imagen por elección, dada su disponibilidad y rápida realización del estudio; los hallazgos que se puede observar son: engrosamiento y edema de la fascia profunda con presencia de gas en los planos superficiales (13,14).
- Resonancia magnética: tiene mayor sensibilidad para la valoración de tejidos blandos en comparación con el TAC, pero la disponibilidad de este estudio es limitada y la duración de la realización del estudio prolongada por lo que no está indicada (13,14).

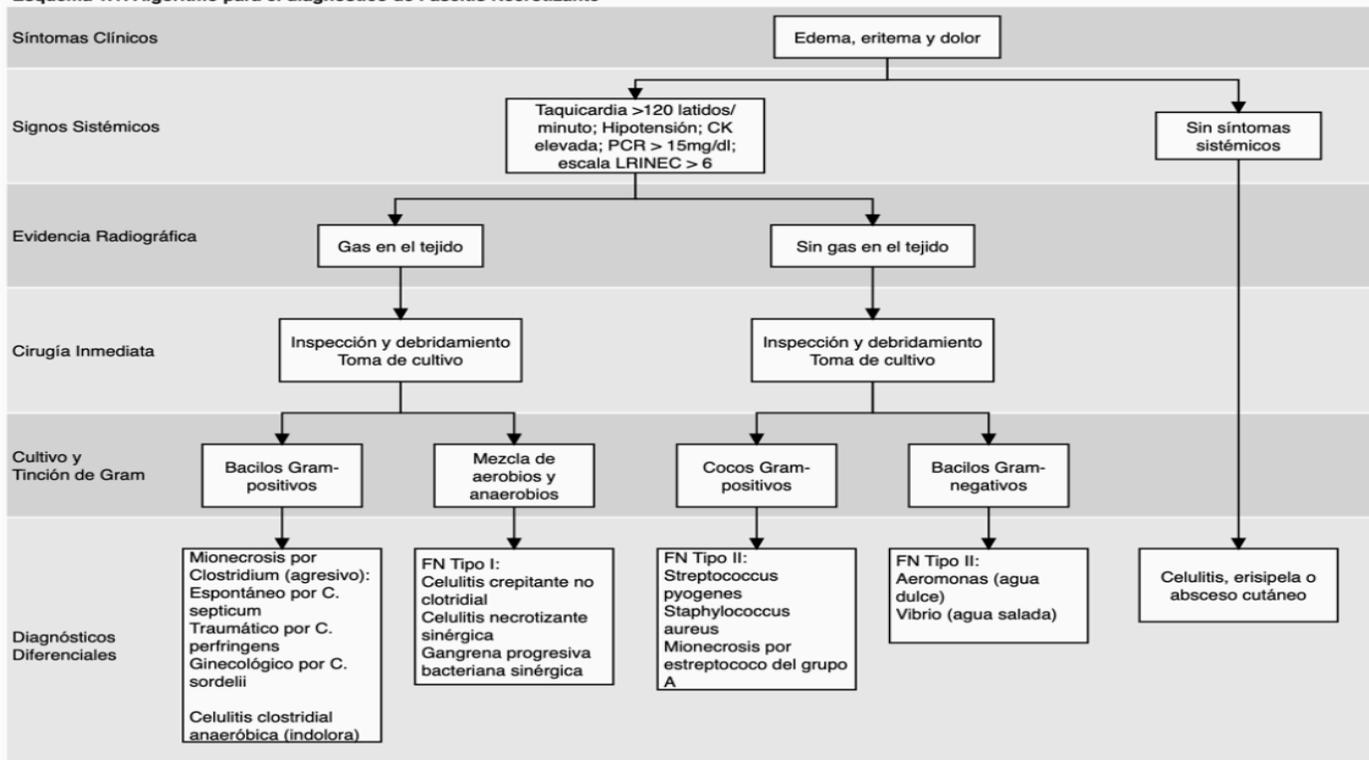
Biopsia y tinción de Gram: La tinción de Gram del material obtenido quirúrgicamente es crucial para determinar la causa de la infección y guiar el tratamiento empírico. Por otra parte se realiza una inspección quirúrgica abierta con toma de biopsia (15). es de vital importancia. Las características histológicas por *Estreptococo B-hemolítico del Grupo A* son: destrucción del tejido muscular, pocas células inflamatorias y un gran número de cocos gram positivos en el sitio (16).

Por otra parte, para un abordaje más sistemático de la FN el algoritmo (Esquema 1.1), consiste de los siguientes apartados: la sospecha clínica ante la presencia de síntomas (edema, eritema y dolor), signos sistémicos que presente el paciente (taquicardia > 120 lpm, hipotensión, niveles de CK elevados, escala LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) >6); si el paciente presenta alguno de estos se debe realizar estudios de imagen para detectar si hay presencia de gas o no, esto nos va a guiar en los posibles patógenos que están causando la enfermedad. Independientemente de si hay o no presencia de gas, se debe realizar una inspección y desbridamiento, además de tomar un cultivo del tejido afectado.

Si se evidencia la presencia de gas en los estudios por imagen se debe sospechar que en el cultivo tomado anteriormente van a evidenciar bacilos Gram positivos o bacterias aerobias junto a anaerobias. Si no existe la presencia de gas, se debe sospechar la presencia de Cocos Gram positivos o Bacilos Gram negativos. Si el inicialmente no presenta signos sistémicos se debe realizar diagnóstico diferencial con otras patologías (celulitis, erisipela, absceso cutáneo). (12).



Esquema 1.1: Algoritmo para el diagnóstico de Fascitis Necrotizante



FN = Fascitis Necrotizante
Fuente: Adaptado de la figura 2 "Algorithm for the Diagnosis of Necrotizing Infections" tomado del artículo "Necrotizing Soft-Tissue Infections" The New England Journal of Medicine.

TRATAMIENTO

El manejo en ocasiones es complicado debido a su rápida progresión. El tratamiento se basa en tres intervenciones principales: el soporte hemodinámico, la desbridación quirúrgica y uso de antimicrobianos. Siempre que se sospeche un diagnóstico de fascitis necrotizante, la exploración por el cirujano está indicada lo antes posible para realizar el desbridamiento con el equipo de cirugía en la medida que se considere necesario según la apariencia de los tejidos, o para confirmar el diagnóstico, si sigue en cuestión. Además, es de gran ayuda los estudios de imagen tempranamente (8).

• **Soporte Hemodinámico:** Si el paciente presenta con inestabilidad hemodinámica inicialmente maneja de manera agresiva con fluidos, y en algunos casos hasta vasopresores

(estado de choque o disfunción orgánica) (7, 8, 16).

• **Tratamiento quirúrgico:** El pilar para el pronóstico es un manejo quirúrgico inicial con desbridación para lograr una reducción en la morbimortalidad del paciente. La gravedad de la infección causa con frecuencia un deterioro a las pocas horas de la presentación inicial, y tiene el potencial de causar necrosis extensa de tejidos blandos y estructuras adyacentes, demostrando la importancia de un desbridamiento agresivo y cuidados críticos de apoyo; seguidos de un largo proceso de reconstrucción y rehabilitación para recuperar la forma y función del área afectada. (8, 16). Se debe desbridar el tejido necrótico hasta alcanzar un tejido sano y viable, que se identifica con la aparición de sangre rutilante. Es usual que ocurra trombosis en la red capilar causando necrosis cutánea y de tejidos con



mayor profundidad (8). Se deben explorar el margen y la profundidad de la herida, inclusive fascia profunda y músculo para garantizar que menor grado de extensión. Es recomendable realizar evaluaciones quirúrgicas al menos 24 horas después del procedimiento inicial y repetir debridaciones hasta conseguir eliminar el tejido necrótico e infectado (17).

• **Tratamiento antimicrobiano:** Es necesario empezar con una cobertura de antibióticos de amplio espectro que incluya actividad contra bacterias gram-positivas, gram-negativas y anaerobios (8, 14). Previo al inicio de antibioticoterapia se recomienda tomar cultivos para valorar sensibilidad antibiótica. Mientras se obtienen lo resultado del cultivo, se debe comenzar con un régimen generalizado que consiste en carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem) o piperacilina-tazobactam más un agente contra *S. aureus* meticilin-resistente (como vancomicina o daptomicina) más clindamicina (por su acción antitoxina y otros efectos contra cepas que producen toxinas estreptococos y estafilococos) (15).

Al identificar el o los organismos causales, se puede adaptar el tratamiento.

- Fascitis necrotizante polimicrobiana (Tipo I): combinación de ampicilina o ampicilina-sulbactam más clindamicina o metronidazol (7).

- Fascitis necrotizante monomicrobiana (Tipo II): se recomienda la administración de penicilina G más clindamicina (7).

Un aspecto importante a considerar es el mecanismo de la lesión y la exposición que el paciente pudo tener que sugiera una

inoculación por organismos específicos, por ejemplo, *Aeromonas* en el caso de agua dulce o *Vibrio vulnificus* en agua salada, para así poder optimizar la cobertura antibiótica.

• **OTROS TRATAMIENTOS:**

• **Amputación:** Se debe considerar cuando es poco probable que los desbridamientos repetidos obtengan el control de la fuente infecciosa, cuando es probable que los resultados funcionales sean obviamente mejores en comparación con una reconstrucción, o cuando no existan opciones reconstructivas. Además, se ha visto más frecuentemente indicado para pacientes críticos con diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica subyacente o infección por estreptococos del grupo A (8, 17).

• **Terapia con presión negativa (VAC):** Con esta terapia, se mantiene un ambiente húmedo y cerrado de la herida, ayuda con el exceso de exudado y a preparar un lecho de la herida para injertos de piel o colgajos de tejido, debido a que estimula la formación de tejido de granulación. Al usarlo, posterior a la desbridación inicial, las cirugías siguientes se pueden llevar a cabo con mayores intervalos de tiempo entre sí, y ayuda para la antisepsia continua y la preparación del lecho de la herida para el manejo posterior (8, 18).

• **Oxígeno Hiperbárico:** La evidencia para su uso en la fascitis necrotizante es controversial debido a que puede haber un beneficio en términos de recuperación de extremidades; sin embargo, el traslado del paciente a un centro hospitalario con esta terapia puede comprometer el pronóstico del paciente. Su efecto más estudiado es que que podría inhibir la producción de exotoxinas y mejorar la capacidad fagocítica



de los neutrófilos (7).

- Manejo del dolor: Una atención inadecuada al dolor perjudica significativamente la rehabilitación física y psicosocial y aumenta el riesgo de alodinia o hiperalgesia del área afectada. El paciente experimenta tres tipos de dolor:

- Dolor de fondo: es causado por la patología de fondo y se maneja con agentes narcóticos de larga duración, como morfina, y acetaminofén o antiinflamatorios no esteroideos (19).

- Dolor irruptivo: el que se exagera por terapia, emociones o un simple movimiento del área afectada y es manejado con opioides de duración corta (8).

- Dolor por procedimientos: es el resultado de las intervenciones quirúrgicas o cambios de apósitos en la herida, se trata con ansiolíticos

de acción corta como midazolam más opiáceas de acción corta intravenosos como fentanilo o morfina (19).

CONCLUSIÓN

La fascitis necrotizante es una enfermedad infecciosas de elevada morbimortalidad si no se diagnostica a tiempo. La reducción del riesgo se centra en un abordaje con intervención quirúrgica urgente, agresiva, y antibioticoterapia sistémica. El manejo del paciente debe ser integral, no solo por parte del médico, si no también los aspectos nutricionales, el soporte psicológico, familiar, y la eventual rehabilitación de la lesión. Cabe resaltar, que el pronóstico del paciente y su tratamiento adecuado dependerá de la ayuda de las imágenes médicas tempranas y una buena labor en conjunto con el equipo quirúrgico de manera precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. T. Goh, L. G. Goh, C. H. Ang, C.H.Wong. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. [Internet]. BJ Surgery Society. 2014 Jan;101(1):e119-25. doi:10.1002/bjs.9371 [Consultado 05 Junio, 2020]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338771>
2. F Carbonetti, V Carusi, M Guidi, V David. Necrotizing Fasciitis: A Comprehensive Review. [Internet]. Clin Ter 2015;166(2):e132-9. doi: 10.7417/CT.2015.1836. [Consultado 05 Junio, 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25945447>
3. M Leiblein, I Marzi, A L Sander, J H Barker, F Ebert, J Frank. Necrotizing Fasciitis: Treatment Concepts and Clinical Results. Br J Surg 2014 Jan;101(1):e119-25. doi: 10.1002/bjs.9371. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28484782>
4. Krieg A, Röhrborn A, Schulte am Esch J, Schubert D, Poll LW, Ohmann C, Braunstein S, Knoefel WT. Necrotizing Fasciitis: Microbiological characteristics and predictors of postoperative outcome [Internet]. Eur J Med Res. 2009; 14(1): 30–36. [PMC free article] [PubMed] [Consultado 05 Junio, 2020]; Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3352202/>



5. Taro Shimizu, Yasuharu Tokuda. Necrotizing Fasciitis. *Intern Med* 2010;49(12):1051-7. doi: 10.2169/internalmedicine.49.2964. [Internet]. *Eur J Med Res*. 2009; 14(1): 30–36. [PMC free article] [PubMed] [Consultado 05 Junio, 2020]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20558917>
6. Stevens DL , Baddour LM . Necrotizing soft tissue infections. Up to Date [Internet]. Actualizado el 28 de Febrero 2020, consultado el 04 Junio, 2020. Burnham JP, Kollef MH. Treatment of severe skin and soft tissue infections: A review. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31:113–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Consultado 04 Junio, 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6200137/>
7. Hernández González EH, Mosquera Betancourt CG, de la Rosa Salazar V. Fascitis necrotizante [Internet] *Revista Archivo Médico de Camagüey* en 2015 [Consultado 04 Junio, 2020]; Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000600012&lang=en
8. Rogers AD, Shahrokhi S. Surgical management of necrotizing soft tissue infections. Up to Date [Internet]. Actualizado el 12 de Agosto 2019, consultado el 04 Junio, 2020.
9. Rukshini Puvanendran, Jason Chan Meng Huey, Shanker Pasupathy. Necrotizing Fasciitis. *Can Fam Physician* 2009 Oct;55(10):981-7.[Consultado 04 Junio, 2020]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826154>
10. Chin-Ho Wong, Yi-Shi Wang. The Diagnosis of Necrotizing Fasciitis. [Internet] *Curr Opin Infect Dis*. 2005 Apr;18(2):101-6. doi: 10.1097/01.qco.0000160896.74492.ea. [Consultado 04 Junio, 2020]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15735411/>
11. F G Barker, B J Leppard, D V Seal. Streptococcal Necrotising Fasciitis: Comparison Between Histological and Clinical Features. [Internet] *J Clin Pathol* 1987 Mar;40(3):335-41. doi: 10.1136/jcp.40.3.335. Consultado [05 Junio, 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558868/>
12. Steves DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *The New England Journal of Medicine* [Internet] *N Engl J Med* 2017; 377:2253-2265. Consultado el 05 Junio 2020.
13. Frazee B, Fee C, Lynn J, Wang R, Bostrom A, Hargis C, Moore P. Community-acquired necrotizing soft tissue infections: a review of 122 cases presenting to a single emergency department over 12 years. *J Emerg Med* 2008; 34: 139 – 146.
14. Hsiao C, Weng H, Yuan Y, Chen C, Chen I. Predictors of mortality in patients with necrotizing fasciitis. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 170 – 175.



15. Stamenkovic I, Lew PD. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis the use of frozen-section biopsy. *N Engl J Med* 1984;310:1689-1693
16. Majeski J, Majeski E. Necrotizing fasciitis: improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment. *South Med J* 1997;90:1065-1068
17. P. P. Caballero, S. Pérez, M. Patiño, S. Castañeda, J.García. Actualización en fascitis necrotizante. [Internet]. Elsevier, Seminarios de la Fundación Española de Reumatología 41-48 (Abril - Junio 2012). [Consultado 05 Junio, 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-actualizacion-fascitis-necrotizante-S1577356611001205#bib0210>
18. Burnham JP, Kollef MH. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review [Internet]. *Curr Opin Infect Dis.* 2018 April ; 31(2): 113–119. doi:10.1097/QCO.0000000000000431. [Consultado 04 Junio 2020]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6200137/>
19. Stevens DL , Baddour LM . Necrotizing soft tissue infections. Up to Date [Internet]. Actualizado el 28 de Febrero 2020, consultado el 04 Junio, 2020.



Diagnóstico diferencial de infertilidad femenina: Síndrome de Ovario Poliquístico e Hiperplasia Suprarrenal Congénita No Clásica.

Differential diagnosis of female infertility: Polycystic ovary syndrome and Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia. A literature

Pág. 195, 205

Recibido: 20-05-2020

Aceptado: 13-07-2020

María Angélica Montero-Rojas¹

Daniela Gallardo-Madrigal²

1,2,. Médico General. Trabajador Independiente. San José, Costa Rica.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

RESUMEN

La infertilidad femenina afecta aproximadamente a un 13% de las mujeres en edad reproductiva globalmente. La causa endocrina más frecuente

corresponde al síndrome de ovario poliquístico (SOP) el cual se traslapa fenotípicamente con la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSC-NC), por lo que el diagnóstico diferencial entre estos entes se considera mandatorio. El SOP, caracterizado por oligoanovulación, hiperandrogenismo y folículos ováricos en el ultrasonido, se presenta hasta en un 90-95% de las pacientes que buscan tratamiento para su condición de infertilidad. Por su parte, la HSC-NC es el trastorno de esteroidogénesis genético más común que afecta la fertilidad. Factores como el hiperandrogenismo, desórdenes hormonales, alteraciones anatómicas y el índice de masa corporal juegan un papel en las anomalías



reproductivas que son comunes entre estos dos trastornos endocrinos. El objetivo de esta revisión es discutir las diferencias y similitudes en los mecanismos implicados en el desarrollo de infertilidad de ambos síndromes para realizar un adecuado diagnóstico diferencial.

PALABRAS CLAVE

Infertilidad femenina, hiperandrogenismo, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, HSC-NC, Síndrome de Ovario Poliquístico, SOP.

ABSTRACT

Female infertility affects globally approximately 13% of women of reproductive age. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most frequent endocrine cause, which phenotypically overlaps with non-classical congenital adrenal hyperplasia (NC-CAH), so the differential diagnosis between these entities is considered mandatory. PCOS, characterized by oligoanovulation, hyperandrogenism, and ovarian follicles on ultrasound, occurs in up to 90-95% of patients seeking treatment for their infertility condition. Meanwhile, HSC-NC is the most common genetic steroid disorder that affects fertility. Factors such as hyperandrogenism, hormonal anomalies, anatomical alterations and the body mass index play a role in the reproductive abnormalities that are common between these two endocrine disorders. The objective of this review is to discuss the differences and similarities in the mechanisms involved in the development of infertility of both syndromes to make an adequate differential diagnosis.

KEYWORDS

Female infertility, hyperandrogenism, nonclassical congenital adrenal hyperplasia,

NC-CAH, Polycystic Ovary Syndrome, PCOS.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad o subfertilidad se refiere a la incapacidad de una pareja para establecer un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección debido a un deterioro de la capacidad de reproducción de una persona, ya sea individualmente o con su pareja(1,2). Se puede clasificar en primaria, en el caso de parejas que nunca han concebido; y secundaria, en parejas que han logrado la concepción en algún momento(2). Se estima que en países en desarrollo una de cada cuatro parejas en edad reproductiva padecen de infertilidad(1). Aproximadamente un 13% de las mujeres globalmente padecen de infertilidad, siendo la secundaria la forma más común (1,2).

La infertilidad femenina se debe en su vasta mayoría a una disfunción ovulatoria (2), cuya causa endocrina más frecuente en mujeres en edad reproductiva corresponde al síndrome de ovario poliquístico (SOP)(1,3,4). Debido al gran parecido fenotípico de este síndrome con la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSC-NC), el diagnóstico diferencial entre estos dos trastornos es mandatorio en el contexto de infertilidad femenina (5). Por tanto, el objetivo de esta revisión es discutir las diferencias y similitudes en los mecanismos implicados en el desarrollo de infertilidad de ambos síndromes para realizar un adecuado diagnóstico diferencial.

El SOP se caracteriza por oligoovulación y/o anovulación, signos químicos o bioquímicos de hiperandrogenismo y la visualización de folículos ováricos en ultrasonido; características que a su vez forman parte de los criterios de



Rotterdam (6–8). Este síndrome corresponde a la principal causa de hiperandrogenismo y oligoanovulación que asocia infertilidad y desórdenes metabólicos, dentro de los cuales predomina la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2. Además, conlleva implicaciones de por vida al aumentar el riesgo de infertilidad, hiperplasia endometrial, desórdenes metabólicos, carcinoma endometrial y enfermedad cardiovascular (4,6,9).

El SOP abarca múltiples factores reproductivos y metabólicos, y globalmente afecta cerca de un 4-18% de las mujeres. Además, la fertilidad de estas pacientes puede verse afectada de forma negativa por el estado individual de sobrepeso, hiperandrogenismo y concentraciones elevadas de hormona luteinizante (3,4,10).

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un trastorno autosómico recesivo, causado por una esteroidogénesis defectuosa en la corteza suprarrenal. Más del 90% de los casos son causados por la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa(11). La anormalidad bioquímica más característica es la elevación de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), el sustrato principal de la 21 hidroxilasa; lo que desplaza el eje hacia la producción de androstenediona y testosterona (12). La HSC-NC es una forma leve de HSC, ya que presenta una actividad enzimática residual del 20 al 60% (5,13). Corresponde a uno de los trastornos autosómicos recesivos más comunes y es el trastorno esteroide genético más frecuente (13,14).

Se estima que la prevalencia de HSC-NC es de 1 en 600, dependiendo de la etnia; (11,12); y del 1-10% en mujeres con hiperandrogenismo (15). Sin embargo, existe una subestimación considerable debido a que el cribado de

recién nacidos no revela una 17-OHP elevada, además de que esta condición no cursa con ambigüedad genital al nacimiento (13). Este desorden se presenta con varios grados de virilización postnatal de acuerdo con la gravedad del defecto; puede ser asintomática (12); con manifestaciones en la adolescencia y en mujeres jóvenes como hiperandrogenismo, oligoovulación, pubarca precoz, cuadro clínico similar al SOP e infertilidad; o bien, en casos más graves, desde la infancia con síntomas como pubarca prematura, acné y edad ósea acelerada (13).

INFERTILIDAD FEMENINA EN SOP E HSC-NC

El SOP es la principal causa de infertilidad anovulatoria, hasta un 90-95% de las pacientes que buscan tratamiento para su condición de infertilidad lo presentan. Una de las implicaciones reproductivas más importantes es el riesgo de pérdida gestacional temprana; además de que usualmente les toma más tiempo lograr el embarazo (4,16,17). De manera general se ve caracterizado por anovulación fisiológica, elevación de la hormona luteinizante (LH), hiperandrogenismo y anormalidades en la frecuencia de pulsaciones de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Estas alteraciones bioquímicas se manifiestan como acné, hirsutismo, entre otros (6,7,9).

Por su parte, la HSC es el trastorno de esteroidogénesis genético más común que afecta la fertilidad. Las hormonas esteroideas suprarrenales son esenciales para el desarrollo sexual normal y la función reproductiva. Esta infertilidad se ha explicado por alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), desencadenado por andrógenos elevados, progesterona aumentada, expresión de 5 α -reductasa en el ovario e incluso como un



efecto glucocorticoide directo (11).

Existe una correlación entre la gravedad del defecto enzimático y la tasa de embarazo espontáneo y fertilidad en mujeres con HSC. La verdadera tasa de fertilidad en mujeres con HSC-NC es difícil de obtener debido al subestimación de esta condición (18). Se ha reportado que hasta en el 13% de los casos de NC-CAH la infertilidad es el síntoma de presentación (13). Más del 30-50% de los pacientes con NCAH muestran disfunción ovulatoria y menstrual (15).

Las mujeres con HSC-NC tienen menos posibilidades de presentar anovulación; mientras que en el SOP está representada el 70-90% de los trastornos ovulatorios. Alrededor del 50% de las mujeres con SOP presentan infertilidad primaria y el 25% infertilidad secundaria. En cambio, solo el 17% de las mujeres con HSC-NC tienen irregularidades menstruales. Además, la subfertilidad en mujeres con HSC-NC es más leve y muchas mujeres llegan a concebir espontáneamente (5). Aunado a la infertilidad, estos padecimientos se relacionan con otras condiciones que complican el embarazo. Las mujeres con SOP poseen un alto riesgo de parto prematuro, preeclampsia y diabetes gestacional durante el embarazo. La tasa de aborto espontáneo es 20-40% más alta que las mujeres sanas. Por su parte, en pacientes con HSC-NC existe un riesgo significativo de aborto espontáneo, aproximadamente del 25% (5).

Mecanismos implicados en la infertilidad

1. Hiperandrogenismo

La etiología pura de la hiperandrogenemia en el SOP se desconoce, se sabe que factores ambientales pueden influir. Sin embargo,

la literatura menciona que este es causado principalmente por un desequilibrio o defecto celular tecal y disfunción del eje HHO, este último manifestándose con una adrenerca prematura como signo temprano (6,9). El mecanismo de la anovulación no se le atribuye a los andrógenos dado que se encuentran altos niveles de andrógenos en portadoras de SOP sin que esto sea la causa de la anovulación(19). Existe evidencia que al menos un tercio de las pacientes presentan disfunción adrenocortical en la formación de andrógenos, con un exceso de sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEAS). Sin embargo, el rol de los andrógenos adrenales como causante de infertilidad en el SOP sigue sin ser confirmado. Por el contrario, el hiperandrogenismo es el factor más destacado que contribuye en la infertilidad de mujeres con HSC-NC (18).

En cuanto a la HSC-NC, los niveles séricos de DHEAS son generalmente normales, mientras que la androstenediona, la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) están elevados, pero son similares a los niveles encontrados en pacientes con SOP (15). El hiperandrogenismo en la HSC-NC resulta de la hiperactividad suprarrenal, de una mayor conversión periférica de metabolitos esteroideos a andrógenos y del aumento de la secreción de andrógenos ováricos (15). La elevación androgénica produce alteraciones del eje HHO, altera las vías normales de retroalimentación central e interfiere con la generación del pulso de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), lo cual dificulta la ovulación (18). Sin embargo, existe discusión sobre el mecanismo exacto por el cual los andrógenos alteran el eje HHO. Mujeres con HSC-NC que reciben tratamiento con esteroides normalizan los niveles de LH y la capacidad de respuesta de LH a los pulsos



de GnRH. No obstante, cuando se ha utilizado andrógenos como tratamiento en mujeres con SOP no se ha alterado la secreción basal de LH, aunque las dosis altas de andrógenos sí redujeron ligeramente la concentración de la FSH (13).

También se ha propuesto que los andrógenos poseen un efecto directo sobre el ovario, pues se ha visto que afectan la foliculogénesis (18). Se ha demostrado que los andrógenos suprarrenales elevados inhiben la actividad de la aromatasas de las células de la granulosa (13). Los andrógenos actúan como moduladores complejos de la esteroidogénesis ovárica debido a la inhibición de la formación de receptores de LH, estimulados por la FSH, en las células de la granulosa, cuyos efectos varían de acuerdo al alcance y la duración de la exposición a los andrógenos (13,18).

2. Otros factores hormonales

El SOP es el desorden hormonal más común, causante de infertilidad por anovulación en un 80% de las mujeres (7,9). La infertilidad puede ser parcialmente explicada por la exposición a factores ambientales y desbalances hormonales. Como previamente se describió, la clínica se caracteriza por oligoanovulación, la cual puede presentar diferentes patrones clínicos y anormalidades en el ciclo menstrual (7,10,19). Se sugiere que el arresto en el crecimiento de folículos antrales y la anovulación son consecuencia de un desarreglo temprano en el desarrollo del folículo, e inclusive pueden influir factores paracrinós a nivel de líquido folicular que contribuyen a este arresto (19,20). Se ha demostrado que pacientes portadoras de SOP con ciclos anovulatorios poseen células de la granulosa con una hiperrespuesta a la FSH en

términos de producción de estradiol y tienden a presentar una respuesta inapropiada a LH, lo que se cree provoca una diferenciación de la granulosa que resulta en un arresto prematuro en el crecimiento folicular (19).

Las pacientes portadoras de SOP presentan niveles elevados de LH en contraste con FSH los cuales se encuentran disminuidos (7,8). El aumento de los niveles de LH estimulan la secreción de andrógenos por parte de las células de la teca, lo que resulta en la hiperandrogenemia que caracteriza el síndrome. Otros factores como el aumento de insulina circulante, desregulación de factores moduladores de reclutamiento y crecimiento de folículos, proteínas y citoquinas pueden influir en el desarrollo folicular anormal (9).

En cuanto a la HSC-NC, la anovulación es la principal causa de subfertilidad en estas mujeres, lo cual es más evidente por la respuesta positiva a la inducción de la ovulación (15). La evidencia indica que existe una hipersecreción de LH, similar al SOP. El exceso de andrógenos deteriora la sensibilidad del hipotálamo a la progesterona, lo que aumenta la frecuencia de los pulsos de la GnRH y resulta en una secreción preferencial de la LH. La hipersecreción de LH aumenta la producción de andrógenos ováricos y se potencian los efectos de los andrógenos suprarrenales (11). En comparación con los controles, las mujeres con HSC-NC han aumentado la amplitud del pulso de LH pero a intervalos normales (18).

Por otro lado, la aromatización del exceso de andrógenos aumenta los niveles de estrógenos circulantes, los cuales pueden suprimir el eje HHO, conducir a la anovulación y a ciclos menstruales irregulares (18). Asimismo, las



mujeres con HSC-NC cursan con niveles elevados de progesterona consistentemente a lo largo del ciclo, en contraste con el patrón bifásico normal de pacientes sanas. Esto altera la calidad de los ovocitos y la frecuencia del pulso de la GnRH, lo que puede impedir la ovulación e implantación. Tanto la progesterona como la 17-OHP pueden convertirse en andrógenos más potentes como la DHT (15). También, la progesterona actúa como una forma de anticoncepción ya que altera la motilidad tubárica, espesa el moco cervical, y disminuye la receptividad endometrial (11,18).

3. Alteraciones anatómicas

Estudios han demostrado la relación entre anomalías uterinas y el SOP (16). Durante el desarrollo embrionario del feto femenino los conductos müllerianos están separados por un septo, el cual origina un útero inicialmente septado. Sin embargo, este septo sufre lisis mediante múltiples mecanismos de apoptosis.

Las anomalías en la fusión o desaparición de estos conductos müllerianos puede resultar en una variedad de anomalías. A pesar de que el útero y los ovarios tienen origen embrionario distinto, la relación antes mencionada podría reflejar un desarrollo común de etiopatogénesis entre el útero y el ovario, que requiere ser investigado con más profundidad.

Los estudios acusan a la genética como principal responsable de estas anomalías; pues tres cuartas partes de las pacientes que cursan con alteraciones estructurales uterinas presentan SOP, lo que aumenta el número de abortos, y con ello afecta la tasa de fertilidad (16).

Por su parte, dado que en la HSC-NC la deficiencia enzimática es leve, la elevación de los andrógenos no se traduce en el desarrollo de anomalías genitales intra útero (18). Sin embargo, un porcentaje de pacientes con HSC-NC cursan con tumores ováricos de restos suprarrenales, los cuales se cree que son un contribuyente significativo en la génesis de la subfertilidad (18). Además, estudios han encontrado ovarios agrandados en el 44% de las mujeres adultas con HSC-NC estudiadas.

Esto se debe a que la acción de los andrógenos conduce al engrosamiento de la cápsula ovárica, un aumento general en el tamaño del ovario y una expansión en el número de folículos preantrales (13).

3.1 Morfología ovárica

El ultrasonido transvaginal (TVS) es una herramienta para el diagnóstico de SOP, pues evidencia una morfología poliquística ovárica y oligoovulación en ausencia de otros procesos causantes. Los criterios de Rotterdam establecen la definición de ovario poliquístico como la presencia de más de 12 folículos de 2-9mm de diámetro apreciados como quistes en la corteza ovárica, al menos en un ovario y/o un volumen ovárico mayor a 10cm³ (10ml) (4,7).

Los ovarios poliquísticos en la ecografía son más comunes en el SOP que en la HSC-NC (70% frente a 40%, respectivamente). Por lo tanto, la apariencia ecográfica de ovarios poliquísticos no es una característica específica en el SOP (5). La asociación con anovulación crónica y ciclos menstruales irregulares en HSC puede disminuir aún más la fecundidad de estas mujeres (11).



4. Índice de masa corporal

El rol del índice de masa corporal (IMC) abarca los demás factores previamente mencionados, dado que los impactos de la combinación de obesidad y desórdenes alimenticios exacerbaban la morbilidad reproductiva, metabólica y psicológica (7).

La grasa corporal ejerce un papel como reguladora en la reproducción. Grandes cantidades de células grasas producen grandes cantidades de estrógenos, lo cual ejerce un efecto anticonceptivo. No obstante, la falta de tejido adiposo provoca un déficit de estrógenos, lo cual interrumpe el ciclo menstrual y la ovulación (21).

Aproximadamente un 40-60% de las pacientes portadoras de SOP presentan obesidad (6,9), la cual forma parte del síndrome metabólico característico de este padecimiento. Un 27.2% de las pacientes portadoras de SOP asocian un síndrome metabólico que cursa con obesidad central, resistencia a la insulina y dislipidemia (8,22,23)

Estudios evidencian que la severidad del hirsutismo y de la disfunción menstrual correlaciona directamente con el grado de resistencia a la insulina (9). Adicionalmente, la hiperinsulinemia contribuye a la desregulación de la LH, e incrementa la producción de andrógenos, la anovulación y el riesgo metabólico (6,9). Pacientes con SOP y síndrome metabólico tienen una elevada lipólisis en el fluido folicular, altos niveles de colesterol y triglicéridos, con una disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus

siglas en inglés); lo que se cree influye en el desarrollo embrionario y altera el metabolismo de lípidos y glucosa. Además, produce una disfunción esteroidogénica de óvulos y de la potencial receptividad del endometrio, por lo que estas pacientes presentan un impacto negativo en fecundidad dada la pobre respuesta a estimulación ovárica y a la fertilización in vitro (IVF) (23).

El impacto del IMC en fertilidad se respalda con estudios que evidencian que la pérdida de peso puede tener un efecto positivo al propiciar un cambio en la función ovulatoria, además de mejorar el estado metabólico (9,19).

Un estudio transversal prospectivo evaluó a 103 pacientes jóvenes con delgadez u obesidad desde la infancia, quienes se sometieron a análisis clínicos y hormonales completos. Se estudió su función menstrual, la prevalencia de trastornos reproductivos y las correlaciones de los cambios hormonales respectivos con el IMC. Se estableció que el IMC se correlaciona negativamente con la FSH y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y se correlaciona positivamente con la testosterona libre (TL) y testosterona total (TT).

Se obtuvo que el SOP y el síndrome metabólico fueron los padecimientos más frecuentes en mujeres con sobrepeso y obesidad, con evidencia que sugiere que la obesidad infantil contribuye al desarrollo del SOP adolescente.

La HSC-NC y la disfunción ovárica prevalecieron en mujeres con bajo peso. Por otro lado, el IMC también se ha relacionado con el aumento del riesgo de abortos espontáneos, tanto en mujeres



con bajo peso como en mujeres con sobrepeso u obesas (21).

Diagnóstico diferencial de SOP e HSC-NC en el contexto de infertilidad

Para la realización de un diagnóstico certero que permita la toma de decisiones terapéuticas adecuadas para la fertilidad de la paciente se deben tomar en cuenta desórdenes que simulan estos padecimientos además de orientar el diagnóstico con exámenes de laboratorio (figura 1).

La definición de PCOS ha sido ampliamente discutida por lo que se establecieron los criterios de Rotterdam para la simplificación de su diagnóstico.

La medición de hormonas circulantes en SOP tiene tres propósitos principales, demostrar el hiperandrogenismo, confirmar y demostrar la disfunción ovárica y excluir desórdenes similares (9), principalmente los trastornos tiroideos, hiperprolactinemia e HSC-NC, mediante la medición de la hormona estimulante de tiroides, prolactina y la 17-hidroxiprogesterona, respectivamente.

Asimismo, el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) recomienda el cribado de la HSC-NC con 17-hidroxiprogesterona en aquellas mujeres con elevado riesgo para esta, dado que el diagnóstico temprano y tratamiento corticosteroide podría mejorar el perfil reproductivo. Sin embargo, todas las mujeres con signos claros de hiperandrogenismo, síntomas y quejas, independientemente del grado, deben ser estudiadas por esta condición (9).

Para el cribado de HSC-NC se utiliza un corte basal de 17 OHP de 2ng/ml (6 nmol/l), menos de este valor el diagnóstico de HSC-NC es poco probable (15).

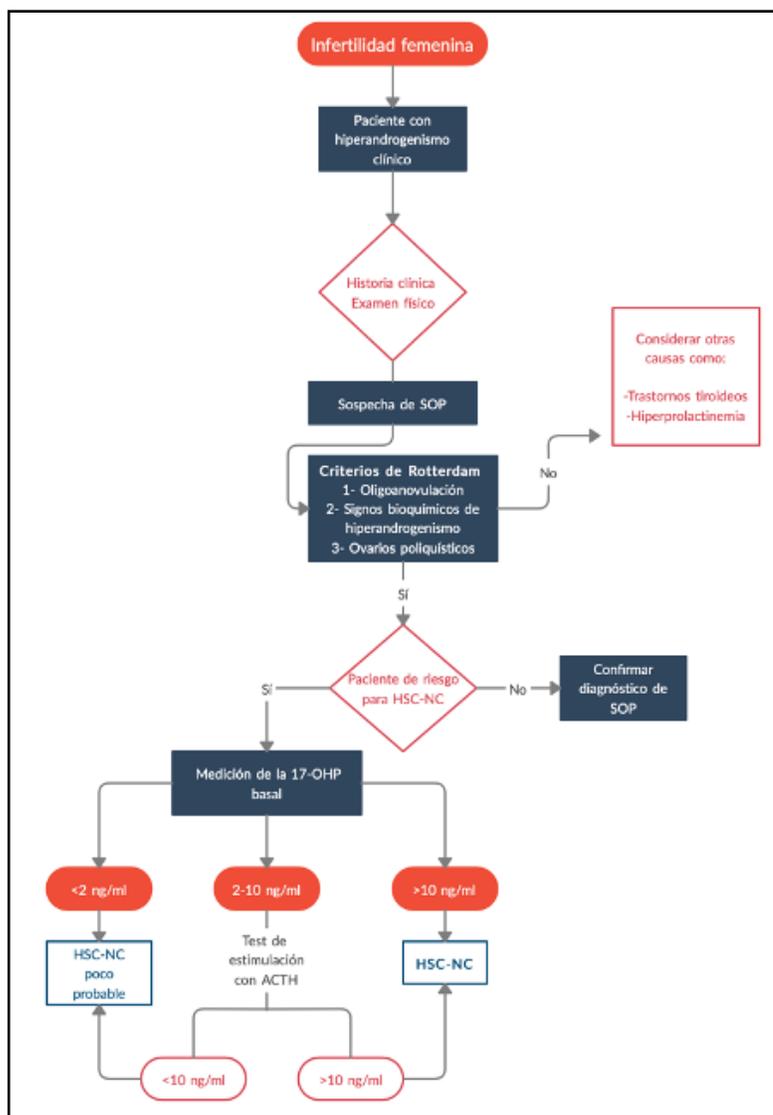
El diagnóstico de la HSC-NC se basa en el hallazgo de concentraciones séricas de 17-OHP superiores a 10 ng/ml (30 nmol/L) en condiciones basales, temprano en la mañana durante la fase folicular del ciclo menstrual, o después de la estimulación con hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La 17-OHP basal aumenta durante la fase lútea del ciclo menstrual.

Por lo tanto, la muestra debe obtenerse dentro de los 10 primeros días después del comienzo de la menstruación o en cualquier momento en que la paciente esté en amenorrea (5). Cuando se obtiene un aumento del resultado basal de 17-OHP inferior a 10 ng/ml debe confirmarse mediante el hallazgo de 17-OHP por encima de 10 ng/ml después de la estimulación con 250 mcg de ACTH. (5,15).

Debido a que alrededor del 20% de las pacientes con SOP poseen valores elevados de 17-OHP (5), de estar disponible, se debe realizar la confirmación diagnóstica con el genotipo del CYP21A2. Asimismo, respuestas normales de 17-OHP basales y estimuladas por ACTH no excluyen un estado portador para mutaciones (15).



Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de infertilidad femenina. Fuente: Elaboración propia con base en las referencias (5,15).



Conclusiones

El diagnóstico diferencial entre el SOP y la HSC-NC exige una comprensión amplia de los mecanismos fisiopatológicos que los caracterizan. El rol de los andrógenos adrenales como causantes de infertilidad en el

SOP aun no se ha confirmado; mientras que en la HSC-NC se ha demostrado que la elevación androgénica produce alteraciones del eje HHO e interfiere con los pulsos de la GnRH. Otros factores hormonales se han vinculado con una foliculogénesis anormal, en el caso del SOP debido a una hiperrespuesta a la FSH y una respuesta inapropiada a LH; y en cuanto a la HSC-NC, producto de una secreción preferencial de LH y los niveles elevados de estrógenos y progesterona.

El SOP se ha relacionado con alteraciones anatómicas uterinas, en contraposición con la HSC-NC, que no cursa con anomalías genitales intra útero. Ambos síndromes pueden cursar con una morfología de ovario poliquístico por lo que este hallazgo no es útil para realizar una diferenciación certera. Asimismo, en ambas patologías el IMC desempeña un papel como regulador en la reproducción, relacionado con una disfunción esteroidogénica de los óvulos y la asociación con hiperinsulinemia.

Se recomienda el uso de técnicas auxiliares de laboratorio para sustentar el diagnóstico entre estos entes. Al sospechar de HSC-NC se utiliza un corte basal de 17 OHP durante los 10 primeros días después del comienzo de la menstruación o al presentarse amenorrea en la paciente. El corte basal de esta prueba se estandarizó en 2ng/ml, un valor menor a este convierte el diagnóstico de HSC-NC en poco probable.



BILBIOGRAFÍA

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62(February):2–10.
2. DeCherney, A., Olivares Bari, S. and Padilla Sierra, G., 2014. Diagnóstico Y Tratamiento Ginecoobstétricos. 11th ed. México: McGrawHill Education, pp.879-889.
3. Costello MF, Misso ML, Wong J, Hart R, Rombauts L, Melder A, et al. The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: A brief update. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2012;52(4):400–3.
4. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet [Internet].* 2017;34(2):167–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-016-0836-8>
5. Papadakis G, Kandaraki EA, Tseniklidi E, Papalou O, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and NC-CAH: Distinct characteristics and common findings. A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(JUN).
6. Hachey LM, Kroger-Jarvis M, Pavlik-Maus T, Leach R. Clinical Implications of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Nurs Womens Health [Internet].* 2020;24(2):115–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2020.01.011>
7. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):687–708.
8. Dennett CC, Simon J. The role of polycystic ovary syndrome in reproductive and metabolic health: Overview and approaches for treatment. *Diabetes Spectr.* 2015;28(2):116–20.
9. Azziz R. Reproductive endocrinology and infertility: Clinical expert series polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321–36.
10. Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: Data from a large community-based cohort study. *J Women's Heal.* 2015;24(4):299–307.
11. Pereira N, Lin-su K. Reproductive Function and Fertility in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia. 2018;(August):101–7.
12. Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, Ayalon I, Eyal O, Israel S, Weintrob N. The many faces of non-classic congenital adrenal hyperplasia. Vol. 19, *Israel Medical Association Journal.* 2017. p. 317–22.



13. New MI, Ghizzoni L, Meyer-Bahlburg H, Khattab A, Reichman D, Rosenwaks Z. Fertility in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* [Internet]. 2019;111(1):13–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.023>
14. Livadas S, Bothou C. Management of the female with non-classical congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): A patient-oriented approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(JUN):1–11.
15. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: An update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*. 2017;23(5):580–99.
16. Saleh HA, Shawky Moiety FM. Polycystic ovarian syndrome and congenital uterine anomalies: The hidden common player. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(2):355–60.
17. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: Approach to clinical practice. *Clinics*. 2015;70(11):765–9.
18. Lekarev O, Lin-Su K, Vogiatzi M. Infertility and Reproductive Function in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2015;44(4):705-722.
19. Carmina E. Reproductive System Outcome Among Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(4):787–97.
20. Bongrani, A., Mellouk, N., Rame, C., Cornuau, M., Guérif, F., Froment, P. and Dupont, J., 2019. Ovarian Expression of Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome: A Role for Chemerin, Omentin, and Apelin in Follicular Growth Arrest and Ovulatory Dysfunction?. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), p.3778.
21. Kristesashvili J, Chikvaidze N, Gegechkori M. Types of reproductive disorders in underweight and overweight young females and correlations of respective hormonal changes with BMI. Vol. 36, *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2014. p. 521–3.
22. Huang-Doran I, Franks S. Genetic Rodent Models of Obesity-Associated Ovarian Dysfunction and Subfertility: Insights into Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7(June).
23. He Y, Lu Y, Zhu Q, Wang Y, Lindheim SR, Qi J, et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;221(2):138.e1-138.e12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.011>



Manejo nutricional actual de la PKU en

Current nutritional management of PKU in

Pág. 205,211

Recibido: 12-06-2020

Aceptado: 21-07-2020

Stephanie Mendoza Ríos¹

1. Nutricionista.Trabajador Independiente, Costa Rica.

RESUMEN

La fenilcetonuria es una enfermedad metabólica hereditaria que requiere de un tratamiento nutricional de por vida el cual pretende mantener los niveles de PHE en sangre bajos para evitar daño neurológico, pero además debe proveer un adecuado aporte de proteína y energía, así como mantener un adecuado estado nutricional desde el momento del diagnóstico (López-Mejía, Vergara-Vázquez & Guillén-López, 2019). Debido a esto, se pretendió evidenciar el tratamiento nutricional brindado a pacientes pediátricos con PKU según datos recientes sobre el tema con la presente revisión bibliográfica.

Palabras clave: fenilcetonuria, pediatría, omega 3, microbiota, nutrición, glicomacropéptido.

ABSTRACT

Phenylketonuria is an inherited metabolic disease that requires nutritional treatment for life, which aims to keep blood levels of PHE low to avoid neurological damage but must also provide an adequate supply of protein and energy, as well as maintain an adequate nutritional state from

the moment of diagnosis (López-Mejía, Vergara-Vázquez & Guillén-López, 2019). Due to this, the aim of this bibliographic review is to show the nutritional treatment offered to pediatric patients with PKU according to recent data on the subject.

KEYWORDS

phenylketonuria, pediatrics, omega 3, microbiota, nutrition, glycomacropeptide.

INTRODUCCIÓN

Existe un grupo de condiciones que se caracterizan por la acumulación de sustancias tóxicas a causa de defectos enzimáticos, conocidos como errores innatos del metabolismo (EIM), estas enfermedades son monogénicas y de herencia autosómica recesiva en su mayoría. En la actualidad se consideran patologías tratables, lo que permite el acceso a terapias orientadas a atender los síntomas que producen; aunque su diagnóstico debe ser oportuno para evitar secuelas irreparables (Cabello & Giugliani, 2015).



Dentro de las categorías en que se clasifican los EIM se encuentran las alteraciones fisiológicas de los aminoácidos, denominadas aminoacidopatías. Una de las maneras en que se pueden detectar es mediante ensayos genéticos (Wasim, et. al.; 2018).

La fenilcetonuria clásica es una clase de aminoacidopatía, una enfermedad hereditaria caracterizada por la ausencia o deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, principalmente debido a mutaciones en el gen, lo que resulta en un aumento en la concentración de fenilalanina (PHE) en la sangre (Htun, et. al.; 2015). Por ello, el objetivo del tratamiento es reducir la concentración de PHE en sangre a menos de 360 $\mu\text{mol/L}$ para prevenir el retraso mental o daño neurológico (López-Mejía, Vergara-Vázquez & Guillén-López, 2019).

Esta dieta baja en PHE consiste en dar comida vegana-vegetariana (sin carne, pescado, leche, queso, huevos, nueces, pan o productos de soya) más una fórmula alimenticia médica sintética y libre de PHE que contenga aminoácidos esenciales y no esenciales, vitaminas, oligoelementos y minerales, es decir, todo lo que requiere un individuo durante su crecimiento; dieta que se inicia en las primeras semanas de vida tras el diagnóstico y debe cumplirse durante toda la vida (Htun, et. al.; 2015). Por tanto, en esta revisión se pretende investigar sobre en qué consiste la enfermedad como tal y el tratamiento nutricional que se le debe dar a estos pacientes desde las etapas tempranas de vida según datos relevantes recientes. Se discutirá también acerca de fórmulas infantiles novedosas que pueden ser administradas y, brevemente, sobre el impacto que esta dieta puede tener sobre la microbiota de los niños con PKU.

OBJETIVO

Evidenciar el tratamiento nutricional brindado a pacientes pediátricos con fenilcetonuria según datos recientes sobre el tema.

DISCUSIÓN

La actividad hepática de la enzima fenilalanina hidroxilasa cataliza la conversión de fenilalanina (PHE) a tirosina (TYR), esta última siendo un aminoácido (AA) indispensable en la fenilcetonuria (PKU). Si se tiene una ingesta normal de proteína dietética en un paciente con PKU no tratada sucede que la PHE se acumula en la sangre, lo que lleva a concentraciones tóxicas del AA a nivel de cerebro pudiendo causar un deterioro cognitivo profundo (Ney, et. al.; 2016). Son neurotóxicos principalmente debido a su efecto inhibitorio sobre el transporte de la barrera de sangre-cerebro de los L-aminoácidos libres que son necesarios para la síntesis de proteínas y neurotransmisores como dopamina y serotonina. Por tanto, si no se tratan, estos niños pueden presentar microcefalia, epilepsia, olor a humedad, disminución de la pigmentación de la piel y el cabello, eccema, discapacidad intelectual grave y problemas de comportamiento, así como cambios estructurales del cerebro visibles en la resonancia magnética. A pesar de los nuevos avances y estrategias de tratamiento, la intervención dietética sigue siendo el pilar del tratamiento de PKU (Verduci, et. al.; 2016). Por esta razón, como parte de la terapia deben adherirse de por vida a una dieta que limita la ingesta de PHE proveniente de los alimentos y, tradicionalmente, se utilizan suplementos a base de AA para proporcionar la mayoría del nitrógeno y los micronutrientes requeridos (Ney, et. al.; 2016).

Anteriormente, se mencionó que la PKU se suele deber a mutaciones en el gen, las cuales pueden tener varias combinaciones que dan como



resultado un espectro completo de fenotipos metabólicos que van desde PKU severa hasta moderada y leve. En países desarrollados, esta enfermedad se identifica al nacer a través de programas de detección de recién nacidos y se clasifican por su fenotipo clínico (Verduci, et. al.; 2016). En Costa Rica, el diagnóstico se da a través de la Prueba de Tamizaje Neonatal, o prueba de talón, que se lleva a cabo en el Hospital Nacional de Niños, idealmente el tercer día de nacido (PNT, 2014).

Una vez realizado el diagnóstico para PKU, es importante iniciar el tratamiento nutricional de forma inmediata. Dependiendo de los niveles iniciales del AA en sangre puede ser necesario eliminar toda fuente de PHE de la dieta, ofreciendo únicamente alimento o fórmula nutricional libre de PHE por un periodo de 24 a 96 horas; o en el caso de lactantes la ingestión se realizará a través de la leche materna o fórmula infantil, pero la cantidad de PHE que debe ingerir cada paciente como tal dependerá de la tolerancia individual la cual varía según la edad, estado nutricional, tipo de variante patogénica, actividad enzimática residual, entre otros (López-Mejía, et. al.; 2019). Aunque, en prematuros recién nacidos no hay necesidad de aportar una dieta parenteral libre de PHE al tener una alta tolerancia a este AA en gran parte por su estado catabólico (Weiss, Lotz-Havla, Dokoupil & Maier; 2020).

Se dice que los lactantes no deben recibir lactancia materna exclusiva, más esto no quiere decir que se deba suspender, sino complementarse con una fórmula libre de PHE. Esto por cuanto, según López-Mejía, et. al. (2019), existe evidencia de que los pacientes con PKU alimentados con seno materno mantienen un adecuado incremento ponderal, así como niveles de PHE más favorables en comparación

con aquellos que no la reciben. Adicionalmente, han surgido publicaciones que no solo sitúan a la lactancia materna como una de las herramientas de prevención de sobrepeso y obesidad en pacientes con PKU, sino que también la asocian a un coeficiente intelectual más elevado (López-Mejía, et. al.; 2019).

Ahora, en cuanto a la introducción de alimentos sólidos se deben evitar los alimentos ricos en proteínas como carne, pescado, huevos, productos lácteos, pan, nueces y semillas. Por lo tanto, esta dieta comprende principalmente de alimentos bajos en proteínas como vegetales, frutas y algunos cereales, con el fin de alcanzar los niveles ideales de PHE necesarios para los procesos de crecimiento (Verduci, et. al.; 2016). En niños sanos, la OMS recomienda iniciar alimentación complementaria a partir de los 6 meses, sin embargo, en el escrito de López-Mejía, et. al. (2019) se menciona que introducir sólidos un poco antes de los 6 meses de vida (5 meses) puede ser benéfico, ya que existe menor respuesta neofóbica a los alimentos y puede haber una mejor aceptación de la comida. Aun así, la decisión de cuándo iniciarla es un aspecto individualizado por el motivo de que se deben tomar en cuenta aspectos como: adecuado sostén cefálico, disminución de la protrusión de la lengua, desarrollo de movimientos de mano a boca, función neurológica, entre otros.

Asimismo, la cantidad de verduras, frutas y cereales que se administren deben ser en cantidades específicas previamente calculadas para ofrecer una cantidad determinada de PHE que tolere el paciente. De esta manera, es un proceso que requiere de especial atención, ya que los padres además de aprender el proceso de introducción de alimentos habitual requieren de un entrenamiento especial para aprender a cuantificar la PHE o cantidad de proteína que



ingieren sus hijos, por lo que la intervención de un profesional en nutrición especialista en PKU es fundamental (López-Mejía, et. al.; 2019).

López-Mejía, et. al. (2019) indican que el cálculo dietético de las cantidades de fórmula y alimentos que requiere el paciente se debe hacer en función de las necesidades de proteína por edad, tomando como base las recomendaciones específicas de proteína para esta enfermedad. De acuerdo con Verduci, et. al. (2016), la cantidad total requerida de ingesta diaria de proteínas se obtiene consumiendo sustitutos de proteínas libres de PHE adicionales que suministran aminoácidos esenciales en proporciones adecuadas. Este tipo de régimen dietético generalmente incluye un alto contenido de carbohidratos, bajo contenido de grasas saturadas (menos de 7g) y grasas poliinsaturadas de cadena larga y colesterol (menos de 50 mg). Características que pueden parecerse a las de una dieta vegana con respecto a la composición de los alimentos permitidos.

Ahora bien, el patrón de este tipo de dieta puede sugerir que se lleguen a representar ciertas deficiencias. Por ejemplo, como estos pacientes nunca consumen pescado, se puede provocar una deficiencia crónica de ácidos grasos omega-3 y omega-6 con el riesgo de cambios ateroscleróticos tempranos (Htun, et. al.; 2015). Sin embargo, en el artículo de Verduci, et. al. (2016) se discute la posible relación de la dieta restringida de PHE en niños con PKU con factores de riesgo cardiovascular, para lo cual según la literatura evaluada, aunque los niños con PKU que cumplen con la dieta pueden exhibir niveles más bajos de colesterol total y colesterol LDL en sangre que la población sana, no parecen mostrar riesgos cardiovasculares diferentes; pero la literatura existente es escasa. Por otra parte, Htun, et. al. (2015) estudiaron a

43 pacientes con PKU y 58 sanos para evaluar el impacto que podía tener en el perfil lipídico el no consumo de ácidos grasos omega-3 y omega-6 por medio de pescados. El colesterol HDL fue significativamente menor en el grupo de PKU en comparación con los controles, pero en un rango normal. No hubo diferencia entre el colesterol LDL y total. El nivel de ácidos grasos omega-6 y omega-3 en las membranas de los glóbulos rojos no difirió significativamente entre los grupos. Estos resultados no se debieron a la falta de cumplimiento de la dieta ya que los niveles sanguíneos de PHE siempre estuvieron dentro de los límites recomendados. Por lo tanto, parece que los pacientes con PKU compensan con éxito la falta de ingesta de ácidos grasos omega-3 causada por una dieta libre de pescado con la ingesta de aceites vegetales especiales como, por ejemplo, aceite de canola o aceite de linaza. O bien, se podría argumentar que no hubo diferencia porque la ingesta de pescado graso también es baja en el grupo de control saludable. En general, hallaron que la dieta libre de pescado no induce a cambios ateroscleróticos tempranos y activación plaquetaria en pacientes con PKU (Htun, et. al.; 2015).

Por otro lado, de acuerdo con Ney, et. al. (2016), el cumplimiento de esta dieta es pobre y hay evidencia de resultados de salud subóptimos en pacientes que usan los suplementos a base de AA incluyendo insuficiencia neurocognitiva, fragilidad esquelética y función renal alterada. Esto concuerda con el artículo de Pinto, et. al. (2017), quien añade que su sabor amargo se asocia con el rechazo. Por esta razón, coinciden en que se necesitan nuevas opciones para proporcionar una alternativa que mejore el cumplimiento de por vida de la dieta baja en PHE. Apartir de esto, se han realizado diversos estudios que analizan el uso del glicomacropéptido para el tratamiento de PKU, el cual es la única proteína conocida que no contiene PHE y se puede



convertir en una variedad de productos con sabor. Asimismo, es aislada del suero de queso y ha mostrado propiedades prebióticas, por lo que se utiliza en fórmulas infantiles, de salud gastrointestinal y obesidad (Ney, et. al.; 2016). De hecho, Bassanini, et- al. (2019) incluyen que al tener propiedades prebióticas aporta efectos beneficiosos en la microbiota intestinal.

El artículo de Ney, et. al. (2016) demostró que es una opción aceptable para el manejo nutricional de la PKU, lo que puede mejorar la adherencia de por vida a esta dieta tras el estudio con 30 niños con PKU mayores de 12 años. Añaden además, que se necesita mayor investigación para comprender cómo la ingestión de esta proteína afecta el metabolismo de treonina (THR) y la microbiota intestinal. Ahora, a pesar de que no es una proteína completa al contener cantidades limitantes de algunos AA esenciales para la PKU (específicamente arginina, histeína, leucina, triptófano y tirosina), las concentraciones de isoleucina (ILE) y THR son 2-3 veces mayores que las encontradas en otras proteínas de la dieta. Concluyen, entonces, que estas fórmulas muestran eficacia en el control de las concentraciones de PHE en sangre a lo largo del tiempo, al mismo tiempo que demuestran ventajas en cuanto al sabor, la conveniencia y la reducción de los efectos secundarios gastrointestinales (Ney, et. al.; 2016).

Esto coincide con el estudio de Pinto, et. al. (2017), quienes tras evaluar a 11 pacientes con PKU hallaron mejoras en las concentraciones de tirosina (TYR) en sangre y no hubo deterioro en el control de PHE en sangre a pesar de que el glicomacropéptido aportaba 34mg/día adicionales de este AA. Los resultados de la TYR no habían sido encontrados antes, por lo que especulan que la mejor absorción del glicomacropéptido puede ayudar a mejorar los

niveles de TYR en sangre, el cual es esencial en esta enfermedad al correlacionarse con mejores habilidades neurocognitivas y mejores niveles de dopamina. Además, no encontraron cambios en la composición corporal o marcadores nutricionales y aunque la ingesta total de energía fue menor cuando los pacientes tomaban fórmulas con glicomacropéptido, esta diferencia no fue significativa. Por ello, se puede decir que tiene un efecto más saciante debido a su absorción más lenta. Este estudio tuvo varias limitaciones como que la cantidad de pacientes fue un número pequeño, la gravedad de PKU era variable y algunos recibían glicomacropéptido solo en parte, por lo cual, sería oportuno investigar sobre más información al respecto.

Por otro lado, Bassanini, et. al. (2019) discuten que a pesar de que los niños con PKU tienen una mayor ingesta de vegetales y fibra, su perfil microbiano intestinal es diferente de aquellos individuos que consumen una dieta alta en fibra y baja en proteínas. En su estudio con 42 niños investigaron el impacto de una dieta baja en PHE en la microbiota y sus posibles consecuencias en el bienestar de los pacientes. Encontraron que la edad en que se comienza esta dieta corresponde con una etapa crucial en la adquisición y maduración de la microbiota, donde los factores ambientales pueden tener un profundo impacto. Como resultado, se encontró que la microbiota se agotó en especies productoras de butirato (considerado beneficioso) y se enriqueció en géneros conocidos por ejercer un efecto proinflamatorio en la mucosa intestinal. Por tanto, no están obteniendo los beneficios conocidos de llevar una dieta alta en fibra y vegetales.

CONCLUSIÓN

Es necesario hacer las pruebas de tamizaje al nacimiento de los niños con el fin de obtener



un diagnóstico de esta enfermedad lo antes posible, lo cual ayudaría a prevenir posibles daños neurológicos irreversibles. Una vez que se cumple este paso, se debe incluir a un profesional en nutrición dentro del equipo multidisciplinario para comenzar el tratamiento lo más antes posible. Adicionalmente, se encontró

que los glicomacropéptidos se pueden convertir en una buena opción de fórmula nutricional que aporta beneficios tanto organolépticos, como nutricionales y prebióticos que promuevan el buen estado de salud de los niños con PKU al mismo tiempo que permita conllevar esta dieta de por vida de mejor manera.

REFERENCIAS

1. Bassanini, G., Ceccarani, C., Borgo, F., Severgnini, M., Rovelli, V., Morace, G., Verduci, E. & Borghi, E. (2019). Phenylketonuria diet promotes shifts in Firmicutes populations. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 9, 101.
2. Cabello, J. F. & Giugliani, R. (2015). Errores innatos del metabolism. *Revista médica clínica CONDES*, 26(4), 483-486.
3. Htun, P., Nee, J., Ploekinger, U., Eder, K., Geisler, T., Gawaz, M., Bocksch, W. & Fateh-Moghadam, S. (2015). Fish-free diet in patients with phenylketonuria is not associated with early atherosclerotic changes and enhanced platelet activation. *PLoS One*, 10 (8).
4. López-Mejía, L., Vergara-Vázquez, M., & Guillén-López, S. (2019). ¿Qué aspectos considerar al iniciar el tratamiento nutricional para Fenilcetonuria? *Acta Pediátrica de México*, 39(S1), 66-74.
5. Ney, D. M., Stroup, B. M., Clayton, M. K., Murali, S. G., Rice, G. M., Rohr, F., & Levy, H. L. (2016). Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial. *The American journal of clinical nutrition*, 104(2), 334-345.
6. Pinto, A., Almeida, M. F., Ramos, P. C., Rocha, S., Guimas, A., Ribeiro, R., Martins, A., Mac-Donald, A. & Rocha, J. C. (2017). Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. *European journal of clinical nutrition*, 71(10), 1230-1234.
7. PNT (2014). Programa Nacional de Tamizake Neonatal, Costa Rica [página web].
Verduci, E., Banderali, G., Moretti, F., Lassandro, C., Cefalo, G., Radaelli, G., Salvatici, E. & Giovannini, M. (2016). Diet in children with phenylketonuria and risk of cardiovascular disease: a narrative overview. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 26(3), 171-177.
8. Wasim, M., Awan, F. R., Khan, H. N., Tawab, A., Iqbal, M. & Ayesha, H. (2018). Aminoacidopathies: prevalence, etiology, screening, and treatment options. *Biochemical Genetics*, 56, 7-21.
9. Weiss, K., Lotz-Havla, A., Dokoupil, K., & Maier, E. M. (2020). Management of three preterm infants with phenylketonuria. *Nutrition*, 71, 110619.



Anorexia nerviosa en adolescentes y adultos.

Anorexia nervosa in adolescents and adults.

Pág. 212,222

Recibido: 04-07-2020

Aceptado: 17-07-2020

Sofía Segreda Castro¹

Cristine Segura Araya²

1. Nutricionista y Medico General. Trabajador Independiente, Costa Rica.

2. Medico General. Trabajador Independiente. San José, Costa Rica

RESUMEN

La anorexia nerviosa se considera una patología típica de clase social media y alta y se caracteriza por el miedo excesivo a aumentar de peso y/o una alteración en la imagen corporal, que motiva a la persona a implementar una severa restricción dietética u otros comportamientos de pérdida de peso como actividad física excesiva. Esta patología se clasifica en dos tipos: la restrictiva y la de tipo compulsivo purgativo. El tratamiento de esta enfermedad siempre requiere manejo por parte de un equipo multidisciplinario conformado principalmente por médicos, nutricionistas y psicólogos entrenados en el manejo de trastornos de la conducta alimentaria.

PALABRAS CLAVE

Índice de Masa Corporal, Trastorno Alimenticio, Anorexia nerviosa.

ABSTRACT

Anorexia nervosa is considered a typical

middle and upper social class pathology and is characterized by excessive fear of gaining weight and/or an alteration in body image, which motivates the person to implement severe dietary restriction or other behaviors of weight loss as excessive physical activity. This pathology is classified in two types: restrictive and compulsive-purgative.

The treatment of this disease always requires management by a multidisciplinary team consisting mainly of doctors, nutritionists and psychologists trained in the management of eating disorders.

KEY WORDS

Body Mass Index, Eating Disorder, Anorexia nervosa.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de conducta alimentaria son un grupo de enfermedades psiquiátricas con presentación más frecuente entre los 13 – 14



años y alrededor de los 18 años de edad, con repercusiones físicas y psicológicas, originadas y perpetuadas por el mismo individuo, factores socioculturales y familiares. Estas patologías son potencialmente mortales de no ser identificadas y tratadas, por lo que es de suma importancia su detección temprana y el reconocimiento de factores de riesgo como lo son la internalización de una figura ideal delgada, insatisfacción corporal, dietas, afecto negativo, presión percibida sobre delgadez y apoyo familiar carente (1) (2) (3) (4) (5).

Los trastornos alimentarios afectan al 13% de las mujeres y en cuanto a los hombres no existen datos claros sobre la afectación en ellos, pero se sabe que cada día se diagnostican más casos y que podría no existir diferencia de sexo en cuanto a la edad de presentación (5) (6).

La anorexia nerviosa pertenece a este grupo de trastornos mentales, se considera una patología típica de clase social media y alta y se caracteriza por el miedo excesivo a aumentar de peso y/o una alteración en la imagen corporal, que motiva a la persona a implementar una severa restricción dietética u otros comportamientos de pérdida de peso como actividad física excesiva. Esta enfermedad presenta una alteración marcada en el funcionamiento cognitivo y emocional y puede llegar a desarrollar complicaciones médicas que afectan todos los órganos y sistemas. Además, la anorexia nerviosa, al igual que todos los trastornos de la conducta alimentaria, se encuentra relacionada con comorbilidades psiquiátricas en más del 70% de las personas, siendo los más frecuentes el abuso de sustancias, los trastornos de ansiedad, del estado de ánimo, del neurodesarrollo y de la personalidad (2) (3).

A pesar de décadas de investigación sobre esta enfermedad, el pronóstico en estos individuos

continúa siendo muy pobre. De hecho, en un estudio de cohorte se demostró que solo el 30% de los pacientes con anorexia nerviosa lograron recuperarse luego de 9 años de tratamiento (7).

DEFINICIÓN

La anorexia nerviosa se define como la combinación de una ingesta calórica que se encuentra significativamente restringida y el abuso de actividad física, típicamente de inicio en la adolescencia temprana. El individuo presenta alteración de la imagen corporal, miedo al aumento de peso, anosognosia (dificultad que experimenta el sujeto para identificarse como afectado por la enfermedad) y alexitimia (imposibilidad para reconocer y describir las propias emociones). Estos comportamientos se acompañan de conductas obsesivas, que llevan al padecimiento de distintas complicaciones orgánicas como desnutrición y alteraciones hidroelectrolíticas (1) (8) (9) (10) (21) (22).

CLASIFICACIÓN

Tanto el CIE-10 como el DSM-V utilizan el índice de masa corporal (IMC) bajo como diagnóstico. Además, el DSM-5 usa este parámetro para referirse a la gravedad (12). Se puede subclasificar según su severidad en leve $> 17 \text{ kg/m}^2$, moderado $16-16.99 \text{ kg/m}^2$, severo $15-15.99 \text{ kg/m}^2$ y extremo $< 15 \text{ kg/m}^2$ (11). Por otro lado, la anorexia se clasifica en dos tipos, la de tipo restrictivo, que consiste en la disminución severa de la ingesta primordialmente de lípidos y carbohidratos y la de tipo compulsivo purgativo, en la que el paciente presenta restricción de alimentos por períodos extensos seguidos por atracones, para por último compensar con purgas creando así un ciclo repetitivo (10).

Criterios diagnósticos basados en el DSM-V y el CIE-10:



Dentro de los criterios diagnósticos se pueden encontrar los siguiente:

1. Restricción intencional o evitación de la ingesta calórica en relación con los requerimientos, lo cual altera el IMC, siendo este significativamente bajo para el sexo, edad, etapa de desarrollo y salud física del paciente (13).
2. Miedo intenso a engordar o aumentar de peso, presencia de comportamiento obsesivo que interfiere con la ganancia ponderal, a pesar de que el paciente presente un peso bajo (13).
3. Alteración en la forma en que se percibe el peso o forma de su cuerpo (13).
4. Disfunción de tipo endocrina que causa pérdida de periodos menstruales o retraso en la menarca (13).

CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN

El papel del internamiento hospitalario en pacientes anoréxicos ha presentado cambios importantes en las últimas tres décadas. Esto porque previamente se preferían internamientos largos, en los cuales el sujeto era estabilizado y posteriormente se trataba su problema metabólico de base hasta una recuperación completa, la cual con frecuencia incluía tratar el trastorno psiquiátrico. Sin embargo, los altos costo en las estancias hospitalarias han hecho que se prefiera una nueva estrategia de manejo (14).

La táctica de manejo actual se basa en mantener un control ambulatorio del paciente y solamente se hospitalizará al individuo cuando su vida se encuentre en riesgo. Los criterios de internamiento se basan en el contexto de una persona previamente conocida con desorden alimenticio, que se presenta con signos vitales inestables (14).

Dentro de estos criterios se incluyen signos clínicos como: bradicardia, con una frecuencia cardíaca menor a 50 lpm en caso de encontrarse despierto y menor a 45 lpm si se encuentra dormido. Se incluyen también criterios en relación con trastornos de presión arterial. Estos son presión arterial sistólica por debajo de 90 mm/hg y disminución de la presión arterial por ortostatismo. Además, La hipotermia por debajo de 35.6 grados Celsius es un criterio asociado. Por otro lado, pacientes con un peso 75% menor al promedio para su edad o con un porcentaje de grasa corporal menor al 10% también cumplen criterios de hospitalización (8). Dentro de estos criterios se incorporan manifestaciones clínicas de trastorno metabólico severo (14). Estas manifestaciones son: síncope, hematemesis, hiperemésis, desequilibrio hidroelectrolítico, pérdida de peso aguda e incluso pacientes con falla en el tratamiento ambulatorio (8).

Durante la estancia hospitalaria, primero se estabilizan los signos vitales de la persona y se determina que no exista otra causa que explique el cuadro del paciente como puede ser diabetes, enfermedad celíaca, enfermedad intestinal inflamatoria o cáncer. Durante esta etapa el paciente se encuentra totalmente encamado por riesgo de lesiones adicionales (14).

Después de estabilizar los signos vitales se avanza al siguiente nivel, en el que se manejará el trastorno metabólico que provocó el internamiento. Inicialmente el individuo tiene permitido moverse en silla de ruedas en espacios reducidos. Al avanzar su recuperación se le permitirá ponerse en pie y moverse por sus propios medios dentro del salón. Si no presenta ninguna dificultad al hacerlo y sus signos vitales se mantienen dentro de rangos normales, puede ser dado de alta, pero debe continuar un estricto control ambulatorio para mantener el proceso de recuperación total (14). La hospitalización de un paciente con anorexia



es un tema complejo, ya que, a pesar de existir una serie de criterios definidos para valorar la necesidad de internamiento médico, el paciente debe ser abordado no solo desde un punto de vista médico sino también psicológico y nutricional. En la mayoría de casos la recuperación desde el punto de vista médico sucede antes que la psicológica o psiquiátrica, por lo cual es importante resaltar la importancia de continuar un control integral posterior al egreso hospitalario (14).

ETIOLOGÍA

Este trastorno de la conducta alimentaria incluye factores tanto genéticos como ambientales y el componente cultural y social se encuentran dentro de las causas de mayor relevancia. La anorexia es un trastorno característico del occidente y ha mostrado un incremento importante en las últimas décadas. Dentro de las consideraciones de su aumento están los marcados estándares de belleza que se imponen a las mujeres jóvenes en edades entre los 15 y 25 años, siendo esto atribuido en mayor medida a los medios de comunicación, quienes exigen la delgadez extrema, calificándola como un símbolo de belleza (9).

Entre los elementos que conforman la etiología de los pacientes anoréxicos, se pueden incluir distintos tipos de personalidad como lo son el perfeccionismo y narcisismo junto con rasgos obsesivos compulsivos (9).

Según Siegfried et al, la genética tiene una influencia del 59%, presentando un polimorfismo en el gen que transcribe el factor neurotrófico derivado del cerebro, el cual tiene como parte de su función la plasticidad cerebral, regulación y desarrollo neuronal, explicando así la dificultad para lograr un tratamiento apto (9).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algunos autores aseguran que no existe diagnóstico diferencial propiamente dicho y que basta con que el médico realice una buena historia clínica y escuche al paciente y a su familia para realizar el adecuado diagnóstico. Sin embargo, siempre se deben tener en cuenta diferentes patologías que se pueden confundir con anorexia como lo son la enfermedad inflamatoria intestinal, úlcera péptica, hipertiroidismo, diabetes tipo 1, entre otras (2) (13).

Por otro lado, desde el punto de vista psiquiátrico, debe distinguirse entre anorexia nerviosa, en donde la anorexia es la parte principal del cuadro clínico y la anorexia como consecuencia de otra enfermedad psiquiátrica. La ansiedad, depresión y el trastorno por rumiación pueden causar una importante pérdida de peso en el individuo, pero el miedo intenso a la ganancia ponderal y las preocupaciones excesivas sobre su propio peso no están presentes (2) (13).

CLÍNICA

El diagnóstico de la anorexia nerviosa es principalmente clínico, por lo que se deben conocer muy bien sus características. Típicamente se necesita la presencia de la tríada sintomática conocida como “las 3 A”: amenorrea, anorexia y adelgazamiento durante un periodo de 3 – 6 meses, luego de haber iniciado un régimen de pérdida de peso. Generalmente existe algún factor desencadenante de los síntomas como por ejemplo duelo, ruptura sentimental, mudanza, separación familiar o algún conflicto (2).



La triada clínica mencionada anteriormente se compone de:

1. Amenorrea: es primaria si la paciente nunca ha menstruado y secundaria si se genera luego de tres períodos, regulares o no. Hace unos años se consideraba que la amenorrea era un hallazgo constante y de hecho lo citaban como necesario para el diagnóstico; sin embargo, actualmente la presencia de esta no es necesaria para realizarlo, puesto que en algunos casos no se encuentra presente por factores como tratamiento con anticonceptivos o presentación de anorexia en el sexo masculino (2) (12).

La amenorrea remite a dos factores etiológicos que son el psicológico y el relacionado con pérdida de peso, hiperactividad física y desnutrición. Es muy importante recalcar que esta persiste luego de la recuperación ponderal, siendo el último síntoma en desaparecer (2).

2. Anorexia: generalmente es la primera manifestación. Se trata de una restricción alimentaria activa no relacionada con la falta o disminución del apetito y se manifiesta como un régimen alimenticio voluntario, cada vez más restrictivo, que puede llegar a la afagia (2).

Este síntoma es sumamente difícil de detectar debido a que el paciente generalmente no lo manifiesta. Al inicio la persona lucha contra el hambre, pero con el pasar del tiempo esta sensación disminuye poco a poco hasta desaparecer y es sustituida por una importante intolerancia a la alimentación. Además, esta manifestación clínica se acompaña de comportamientos peculiares como masticar excesivamente cada bocado de alimento ingerido, comer porciones muy pequeñas y contar las calorías de los alimentos (2).

3. Adelgazamiento: esta manifestación se da como consecuencia de la anorexia sufrida

por el paciente. La pérdida de peso puede ser progresiva, pero generalmente supera el 25% del peso inicial e incluso puede llegar al 50% del peso normal para la edad. Es muy importante saber que la pérdida ponderal en estas personas produce satisfacción y que los jóvenes anoréxicos tienen una distorsión en la imagen corporal, conocida como trastorno dismórfico corporal, que puede ser generalizada o limitada a ciertas zonas como caderas, mejillas, abdomen, entre otros. Es por esto que, frecuentemente llegan a una grave desnutrición y disminución en los rendimientos intelectuales y físicos antes de que reconozcan la realidad de su trastorno y acepten ayuda (2).

En cuanto a la exploración física el aspecto es bastante orientador, debido a que en estos pacientes se puede evidenciar un cuerpo anguloso, demacrado, rostro cadavérico con ojos y mejillas hundidas, caída de cabello, cabello seco, uñas estriadas y quebradizas, lanugo, piel seca, hipertrichosis, palidez, desaparición de características femeninas como mamas y caderas, entre otros (2) (8).

Por otro lado, existen diversas características como aislamiento social, necesidad de dominio expresado a través de su cuerpo, relaciones de dependencia, sexualidad rechazada y suprimida. Estas pueden ser detectadas realizando una historia clínica detallada y ejecutando preguntas como: ¿Cuál fue su mayor y menor peso?, ¿Cuánto considera que debería pesar en este momento?, ¿Cómo se encuentra su ánimo?, ¿Qué ha comido en las últimas 24 horas?, ¿Cuenta calorías o carbohidratos?, ¿Se siente culpable cuando come?, ¿Ha utilizado alguna droga?, ¿Existen trastornos psiquiátricos en su familia? (2) (8).

COMPLICACIONES:

En la anorexia, el cuerpo debe adaptarse al



estado de inanición y es por esto que disminuye los requerimientos de energía y el metabolismo al mínimo posible. En consecuencia, se desarrollan múltiples dificultades que tienen repercusiones en la salud y calidad de vida de estas personas, dando lugar a más del 50% de muertes por esta patología y de hecho se sabe que el rango de muerte es 10 – 12 veces mayor que en población sana (8) (15).

Las consecuencias negativas en esta patología se desarrollan debido a la malnutrición, pérdida ponderal y trastornos hidroelectrolíticos originados cuando los individuos se purgan. La severa restricción en la ingesta de alimentos que se autoimpone el sujeto, origina atrofia en diferentes tejidos como por ejemplo músculos, corazón, cerebro y riñones, empeorando la condición a medida que aumenta la pérdida de peso (15).

Algunas de las complicaciones originadas por la anorexia son las siguientes:

1. Síndrome de realimentación: Es un complejo cuadro clínico que engloba múltiples disfunciones orgánicas que ocurren como consecuencia de la nutrición por vía parenteral, oral o enteral en pacientes con subnutrición y se encuentra relacionado con la incapacidad del organismo para producir una adecuada cantidad de adenosín trifosfato (ATP) (8) (16).

El síndrome de realimentación puede conducir a distintas alteraciones como retención de agua y sodio, que lleva a edemas y problemas cardíacos, problemas en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, manifestaciones psiquiátricas, déficit de tiamina, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipofosfatemia relacionada con problemas cardíacos, disfunción respiratoria, hematológica y neuromuscular (16).

Esta es una condición evitable pero altamente

mortal en pacientes con desnutrición severa que se encuentran en tratamiento nutricional y para evitarlo se debe controlar la ingesta energética de la persona y las alteraciones hidroelectrolíticas (16).

2. Cardiovasculares: hasta el 80% de los adolescentes con anorexia llegan a desarrollar algún tipo de complicación cardiovascular como arritmias, hipotensión, derrame pericárdico, prolapso de la válvula mitral, disminución del gasto cardíaco y en el tamaño del ventrículo izquierdo que puede llevar a bradicardia y disfunción sistólica (11) (15) (17).

3. Óseas: esta enfermedad se acompaña de osteopenia en más del 90% y osteoporosis en el 30 – 40% de las mujeres, todo esto como efecto del hipogonadismo, hipoandrogenismo, hipoestrogenismo, hipercortisolismo, déficit de calcio y vitamina D. El grado de osteoporosis es peso y amenorrea dependiente. Se sabe que la falta de menstruación por más de seis meses y un IMC menor a 15 kg/m² son factores que disminuyen la densidad mineral ósea (15).

4. Metabólicas y endocrinas: la principal complicación es la amenorrea secundaria debido al poco estímulo sobre la secreción de gonadotrofinas. Esta condición se puede generar con una pérdida ponderal del 10 – 15% pero en el 20% de los casos la ausencia de menstruación puede preceder a la pérdida de peso (15).

En esta misma línea, estos enfermos pueden presentar hipoglicemias relacionadas a la ínfima ingesta dietética, reducción en los depósitos de glucógeno, ejercicio excesivo y falta de sustratos para la glucogénesis. La hipoglicemia persistente es un marcador de disfunción hepática y constituye un mal pronóstico (15). Por otro lado, la excreción de ADH puede alterarse, produciendo hiponatremia o diabetes insípida parcial e hipernatremia. También, con el



fin de disminuir el gasto metabólico, puede haber una reducción en la transformación de tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) y en una malnutrición severa puede los niveles de T4. Sin embargo, no se encuentra indicada la suplementación con hormonas tiroideas (15).

5. Renales: se puede desarrollar deshidratación, lesión renal por restricción hídrica o vómitos y perder la capacidad de concentración renal que resultaría en una elevación del gasto urinario (17).

6. Dermatológicas: en estos individuos se puede encontrar lanugo, resequedad en piel, prurito relacionado con la inanición e inclusive carotenodermia (11).

7. Gastrointestinales: se produce un retraso en el vaciamiento gástrico y en consecuencia se produce estreñimiento, reflujo gastroesfágico, dolor abdominal y sensación de llenura (17).

8. Carencia de vitaminas y minerales: son frecuentes en los trastornos de la conducta alimentaria. Los déficits más comunes son los de hierro, vitamina D y calcio, pero también puede haber una depleción de zinc y tiamina (17).

TRATAMIENTO:

El tratamiento ya sea ambulatorio o no, siempre requiere manejo por parte de un equipo multidisciplinario conformado principalmente por médicos, nutricionistas y psicólogos entrenados en el manejo de trastornos de la conducta alimentaria. Estos profesionales brindarán un manejo en donde se incluyen terapias psicológicas, medicamentos y planes nutricionales, siempre adecuándose a las necesidades de cada paciente (3) (8) (10) (15) (18) (19). El seguimiento de esta patología

puede darse a nivel hospitalario o ambulatorio, siendo este último el principal, ya que cuando un paciente se interna es porque fracasó la terapia ambulatoria o la enfermedad llegó a ser muy grave (19).

1. Farmacológico: No existen medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de este trastorno alimenticio, por lo tanto, el uso de fármacos en anorexia nerviosa es experimental. Su utilización debe ser considerada únicamente para el manejo de la agitación aguda en el paciente psiquiátrico, utilizando dosis muy bajas, ya que por lo general estos pacientes son medicamento inestables. Su uso debe suspenderse posteriormente para así evitar posibles efectos secundarios (20).

Los antipsicóticos son algunas de las drogas que pueden utilizarse en esta enfermedad y tienen como objetivo disminuir pensamientos obsesivos, ansiedad severa y mejorar la ganancia de peso (13). Por otro lado, Attia et al. Realizó un estudio durante 16 semanas sobre los efectos producidos en la utilización de la Olanzapina versus placebo. Estos autores encontraron evidencia de que el empleo de este fármaco asoció un incremento estadístico en el índice de masa corporal, por lo tanto se cree que este medicamento tiene efectos positivos y complementarios en cuanto a la ganancia de peso (18). Por último, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no tienen evidencia de beneficio para el tratamiento de los síntomas o la prevención de recaídas (13).

2. Psicológico: La terapia basada en la familia (TBF) es la que muestra mayor evidencia para el manejo de anorexia nerviosa en adolescentes menores de 19 años que han tenido la enfermedad durante al menos 3 años y se reconoce como la primera línea terapéutica a nivel internacional (13) (20). Al finalizar el proceso, se estima que entre el 50-70% de los



enfermos habrá regresado a un peso saludable y las tasas de recaída por lo general son bajas. La terapia intensiva multifamiliar durante 5 días ha presentado resultados positivos, siendo útil cuando la terapia familiar es insuficiente por sí sola (13).

La TBF consta en la educación, soporte emocional y autorización a los padres para abordar cualquier necesidad que se presente durante el tratamiento por medio de distintas técnicas, estableciendo objetivos específicos para el cambio del comportamiento y disminuyendo conductas de negociación así como minimizando respuestas de tipo emocional o protestas (20).

La terapia basada en la familia se compone de tres fases, en donde se incluyen de 10 a 20 sesiones durante un periodo de seis meses a un año. La primera fase se centra en instruir a los padres para que puedan hacerse cargo, cambiar los comportamientos del paciente e iniciar el aumento de peso bajo supervisión. Esta fase suele extenderse por aproximadamente 3 meses. Cuando la mayoría del peso adecuado para la edad se ha restaurado, se inicia la fase dos con una duración de 2 -3 meses. En esta se incluye el auto control en la alimentación y el inicio de actividad física. Es de suma importancia que en esta etapa el sujeto demuestre dominio sobre estos comportamientos. Finalmente se avanza a la fase 3, que inicia cuando el enfermo logra alimentarse con las cantidades adecuadas para mantenerse saludable sin que los encargados tengan que intervenir. Usualmente esta última etapa se prolonga por 1 a 2 meses (20).

3.Nutricional: los objetivos en la rehabilitación de pacientes anoréxicos son la recuperación del estado nutricional y la mejoría en el peso, para así mejorar las disfunciones desencadenadas por dicha enfermedad. El tratamiento dietético además, permite que el individuo alcance el nivel cognitivo necesario para que pueda

comprender y responder de forma adecuada a las intervenciones psicológicas (9) (15).

En el tratamiento nutricional ambulatorio debe tomarse en consideración los siguientes enunciados:

A. Evaluación nutricional: se debe medir la talla y peso, calcular el IMC, tomar los pliegues cutáneos con un lipocalibrador, calcular la circunferencia muscular del brazo y evaluar el índice de cintura – cadera para controlar la distribución de grasa en el paciente. También, se utiliza la impedancia bioeléctrica (BIA) para el estudio de la composición corporal al pie de la cama. Sin embargo, puede ser un método poco fiable porque se altera cuando surgen cambios en la hidratación del individuo y en personas con un IMC menor a 15 kg/m² (15).

Por otro lado, en estas personas se deben asociar al menos dos métodos de evaluación como por ejemplo el IMC y la impedancia bioeléctrica, para así poder observar los cambios durante el seguimiento. Es importante recordar que en estos pacientes se tiene que calcular el gasto energético en reposo, siendo más adecuado medirlo con calorimetría indirecta, ya que fórmulas como la de Harris – Benedict tienden a infravalorar las necesidades energéticas de pacientes desnutridos (15).

B.Valoración funcional: se considera una herramienta útil para predecir la evolución clínica en estos individuos. Se realiza mediante cuestionarios de riesgo nutricional y evaluación de función muscular, así como dinamometría de la mano con medición en kg de la fuerza de prensión que se relaciona con la masa libre de grasa corporal o también se pueden utilizar pruebas como la espirometría incentivada y la medición del flujo espiratorio máximo (15).

C. Distribución de macronutrientes: se recomienda que el plan nutricional se balanceado



y que incluya todos los macronutrientes, dando prioridad a los lípidos y calculándolos al 50% del total de la dieta. En cuanto a las proteínas debe brindarse entre 1,2 – 1,5 g/kg de peso corporal y el resto corresponderá al aporte de carbohidratos (16).

D. Requerimiento energético: se inicia una dieta con bajo aporte calórico, para así evitar el síndrome de realimentación. Sin embargo, algunos estudios afirman que no se recomienda una dieta muy hipocalórica, ya que este síndrome se asocia al bajo IMC y no a la rápida introducción energética (19).

El cálculo del requerimiento energético se realiza con el peso real del paciente para no sobreestimar el cálculo y elevar el riesgo de síndrome de realimentación. En personas con desnutrición grave, se aconseja brindar entre 25 – 30 kcal/kg/día, evitando calcular más de 1000 kcal/día al inicio. En el transcurso de siete días, se debe aumentar en 500 kcal por día para conseguir una ganancia de medio kilogramo (15).

Por otro lado, durante la fase de recuperación de peso, es ideal un aporte calórico de 70 – 100 kcal/kg/día, garantizando que se disponga de los nutrientes y energía necesarios en la dieta de cada persona. Además, se sabe que las personas con esta patología necesitan un mayor aporte calórico diario que los sujetos sanos, por lo que se tiene que mantener el exceso de energía por un periodo de tiempo prolongado y luego de 6 meses disminuir a los requerimientos de una persona sana (15).

E. Líquidos: se restringe al máximo el aporte de fluidos, manteniendo siempre el adecuado funcionamiento de los riñones. El aporte hídrico se modificará de acuerdo con la ganancia ponderal del sujeto y con su estado de hidratación. Es importante recordar que el

aumento de peso mayor a 1 kg por semana generalmente se asocia con sobrecarga de líquido que lleva a la retención del mismo (16).

F. Peso: uno de los objetivos es alcanzar el anabolismo mediante la ganancia de peso, alcanzando una ganancia ponderal mínima mayor al 85 – 90% del peso ideal o un IMC mayor a 18 kg/m² en adultos; mientras que en niños y adolescentes se ha sugerido como razonable un percentil de IMC según sexo y edad entre 13 y 30. Todo lo anterior tomando siempre en cuenta la historia de peso familiar (15).

Se considera razonable que las personas anoréxicas aumenten de 0,5 – 1 kg por semana en el contexto ambulatorio y esto puede conseguirse mediante el cálculo de 3500 a 7000 kcal extra semanales, adecuándose a las necesidades de cada individuo (15) (16).

Conclusiones:

Los trastornos de conducta alimentaria son enfermedades psiquiátricas frecuentes de origen multifactorial que se presentan mayormente durante la adolescencia. La anorexia es una de las enfermedades pertenecientes a este grupo de patologías. En las últimas décadas ha mostrado un importante aumento en el número de casos reportados, en gran parte influenciados por los medios de comunicación, quienes imponen altos estándares de belleza y exigen la delgadez extrema.

La anorexia nerviosa puede desencadenar graves complicaciones somáticas, psiquiátricas o sociales, que incrementan el riesgo de mortalidad en esta población. Es por esto que se requiere una detección temprana y eficaz de este trastorno mediante la utilización de diversas herramientas como historia clínica, examen físico, cuestionarios, entre otros. Una vez diagnosticada se necesita el abordaje por



parte de un equipo multidisciplinario, para brindar un tratamiento ambulatorio o intrahospitalario y así evitar o mitigar las dificultades desencadenadas por esta enfermedad. Los pacientes que son dados de alta requieren un importante apoyo familiar, monitoreo constante y estricto de sus

conductas alimentarias y régimen de actividad física para así disminuir el riesgo de recaídas. Barrueco, M. Melnik, T. Effectiveness of psychosocial interventions in eating disorders: an overview of Cochrane systematic reviews. Einstein. 2015 mayo; 14(2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chaullet, S. Riquin, É. Avarello, G. Malka, J. Duverger, P. Trastornos de conducta alimentaria en el adolescente. EMC-Pediatría. 2015 setiembre; 50(3).
Treasure J. Antunes, T. Schmidt, U. Eating disorders. The Lancet. 2020 marzo; 395.
2. Lutter M. Emerging treatments in eating disorders. The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics. 2017 mayo; 14.
3. Stice E. Johnson, S. Turgon, R. Eating disorders prevention. Elsevier. 2019 junio; 42(2).
Gorrell S. Murray, S. Eating disorders in males. Elsevier. 2019 octubre; 28(4).
4. Himmerich H. Treasure, J. Psychopharmacological advances in eating disorders. Taylor & Francis Group. 2017 setiembre; 11(1).
5. Rome E. Strandjord, S. Eating disorders. Pediatrics in Review. 2016 agosto; 37(8).
6. Eixeia E. Caballer, A. Trabajo final de grado: Revisión bibliográfica sobre los principales tratamientos en la anorexia nerviosa. Repositori Universitat Jaume I. 2016 junio.
7. Hamdan J. Mela, A. Pérez, M. Bastidas, B. Trastornos de la alimentación: Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. RFS Revista Facultad de Salud. 2017 mayo; 9(1).
8. Sangvai D. Eating disorders in the primary care setting. Elsevier. 2016 junio; 43(2).
Erzegovesi S. Bellodi, L. Eating disorders. Cambridge University Press. 2016 junio; 21(4).
9. Mairs R. Nicholls, D. Assessment and treatment of eating disorders in children and adolescents. 2016 junio; 101(11).
10. Derenne J. The role of higher levels of care for eating disorders in youth. Elsevier. 2019 octubre; 28(4).
11. Gómez C. Palma, S. Miján, A. Rodríguez, P. Matía, P. Loría, V. et al. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: Anorexia nerviosa. Nutrición Hospitalaria. 2018; 35(1).



14. Díaz N. Abordaje dietético-nutricional en la anorexia nerviosa: Prevención del síndrome de realimentación. Instituto de Ciencias de la Conducta Dr Jáuregui S.C.P. 2016 mayo.
16. Peebles R. Hayley, E. Medical complications of eating disorders in youth. Elsevier. 2019 octubre; 28(4).
17. Davis L. Attia, E. Recent advances in therapies for eating disorders [version 1; peer review: 2 approved]. F1000Research. 2019 setiembre.
18. Delgado, P. Jimeno, N. Aspectos nutricionales de la anorexia nerviosa. UvaDoc. [Online].; 2017 [cited 2020 junio 28]. Available from: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/24939>
19. Lock J. Updates on treatments for adolescent anorexia nervosa. Elsevier. 2019 octubre; 28(4).
20. Englebert, J. Follet, V. Valentiny, C. Anorexia nervosa and first-person perspective: Altruism, family system, and body experience. Psychopathology. 2017 diciembre; 51(1).
21. Brewer, R. Cook, R. Bird, G. Alexithymia: a general deficit of interoception. Royal Society Open Science. 2016 noviembre; 3(10).



CIENCIA & SALUD

INTEGRANDO CONOCIMIENTOS

Este proyecto nace con el objetivo de integrar conocimientos de diferentes áreas en un sólo documento.

Por:
Licda. Guiselle D'Avanzo Navarro