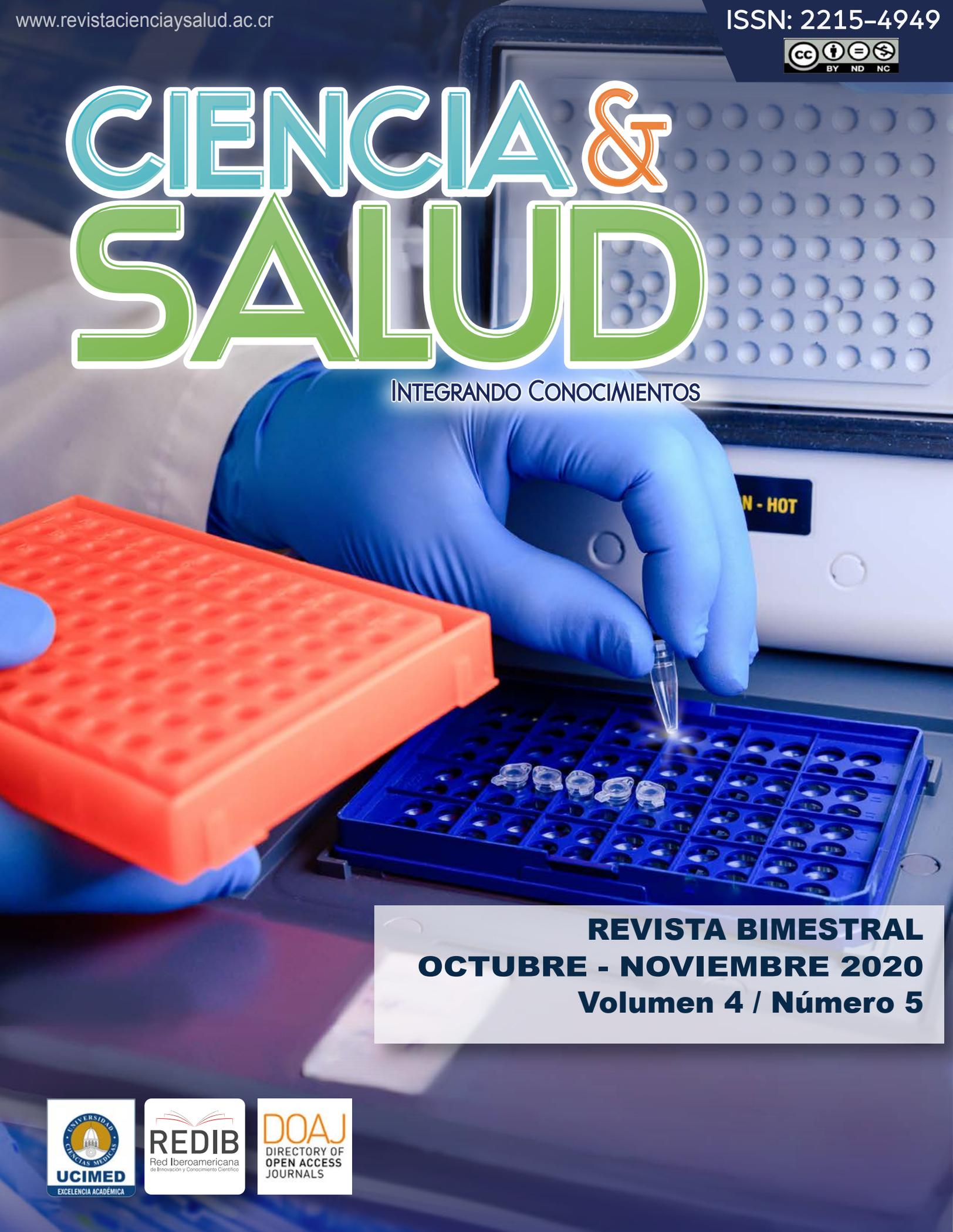


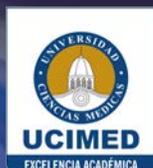


# CIENCIA & SALUD

INTEGRANDO CONOCIMIENTOS



**REVISTA BIMESTRAL  
OCTUBRE - NOVIEMBRE 2020  
Volumen 4 / Número 5**



# CRÉDITOS

## 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 Ramirez M.

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

## 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.

# INDICE

	Página
<b>Tormenta tiroidea: a propósito de un caso</b>	<b>2</b>
<b>Toma de Decisiones Motoras: una revisión sobre sus bases neurológicas</b>	<b>9</b>
<b>Fibrosis quística: generalidades</b>	<b>20</b>
<b>Nanopartículas y antibióticos: Respuesta a la resistencia global bacteriana</b>	<b>34</b>
<b>Factores que influyen en la recuperación funcional del paciente adulto mayor con fractura de cadera.</b>	<b>44</b>
<b>Actualización en el diagnóstico y manejo de la pancreatitis aguda</b>	<b>51</b>
<b>Anemia de diamond-blackfan</b>	<b>63</b>
<b>Dermatitis Atópica en adultos</b>	<b>69</b>
<b>Bronquiolitis Aguda por Virus Respiratorio Sincitial en Niños: Revisión Sistémica</b>	<b>75</b>
<b>Síndrome de Realimentación: Revisión de tema</b>	<b>85</b>
<b>Disfunción eréctil de causa vascular.</b>	<b>95</b>
<b>Lactancia Materna: Iniciación, beneficios, problemas y apoyo</b>	<b>105</b>

# Tormenta tiroidea: a propósito de un caso

## Thyroid storm: a case report

Pág. 2, 8

Recibido: 04-06-2020

Aceptado: 24-08-2020

Dra. Rebeca Gutiérrez Navarro<sup>1</sup>

Dr. Christian García Quirós<sup>2</sup>

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

2. Especialista en Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.

### RESUMEN

Masculino de 56 años, hipertenso, neumópata crónico e hipertiroideo con pobre adherencia al tratamiento, que presenta Tormenta Tiroidea, en el contexto de fractura de cadera traumática como factor desencadenante.

### PALABRAS CLAVE

emergencia endocrinológica, tormenta tiroidea, tirotoxicosis, fallo multiorgánico.

### ABSTRACT

A 56-year-old male, hypertensive, with chronic lung disease and hyperthyroid with inadequate adherence, presents with thyroid storm as a complication of traumatic hip fracture.

### KEY WORDS

endocrinological emergency, thyroid storm, thyrotoxicosis, multiorgan failure.

### CASO CLÍNICO

Al llamado de una valoración preoperatoria, se encuentra un masculino de 56 años, tabaquista, hipertenso en tratamiento con enalapril 5mg/día, hidroclorotiazida 25 mg/día, portador de neumopatía crónica no estratificada sin tratamiento e hipertiroidismo, aproximadamente 2 años de evolución con pobre adherencia al tratamiento.

El paciente cuenta con historia de pérdida de peso significativa en los últimos 10 meses (aproximadamente >20kg), no intencional, de etiología desconocida, e ingresa por fractura transtrocantérica de fémur derecho, debido a trauma producido por caída desde su propia altura.

A la exploración se encuentra a un paciente crónicamente enfermo, caquético, en quien se documenta durante valoración preoperatoria: presión arterial en 199/126 mmHg, frecuencia cardíaca de 237 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 41 respiraciones por minuto,



saturación de oxígeno al 91% (FiO<sub>2</sub> 21%), temperatura 39.8° C y una glicemia de 49 mg/dL. Se encontraba conciente, vigil, agitado y combativo; con fluctuación del curso del pensamiento, este desorganizado, inatento, sin obedecer órdenes. Exoftalmos presente, bilateral acompañado de midriasis pupilar bilateral. Taquipneico, con uso de musculatura accesoria de la respiración, se auscultó murmullo vesicular bilateral conservado sin estertores audibles. Los ruidos cardiacos eran disrítmicos, taquicárdicos de buen tono, sin soplos cardiacos audibles. En miembros superiores llamó la atención tremor distal. Sin otros hallazgos patológicos relevantes.

Cabe hacer mención que no se evidenciaba a la exploración física inicial aumento de volumen de glándula tiroidea ni soplos en cuello. Los laboratorios fueron tomados el mismo día de la valoración, y arrojaron los siguientes resultados: hemoglobina en 7.9 g/dL, hematocrito en 23%, plaquetas 110000 mil/mm<sup>3</sup>, leucocitos en 3800 mil/mm<sup>3</sup>, con un diferencial de 2660 mil/mm<sup>3</sup> polimorfonucleares (70%) y 950 mil/mm<sup>3</sup> linfocitos (25%), nitrogeno ureico (BUN) en 8 mg/dL y creatinina (creat) 0.23 mg/dL, con una relación BUN/creat de 34, lo cual demostraba retención de compuestos nitrogenados. El perfil electrolítico mostró hipocalcemia (calcio 6.7 mg/dl [corregido 7.9 mg/dL]), sin otras alteraciones, las enzimas hepáticas AST en 65 U/L, ALT U/L en 55, GGT 89 U/L y una fosfatasa alcalina en 145 U/L, la albúmina en 2g/dL. Y la bioquímica tiroidea reportó una TSH claramente suprimida <0.005 mU/L con aumento de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> en 7 ng/dl y, 13.8 ng/dl respectivamente. El INR se encontró en 3.0 y los gases arteriales mostraron una alcalosis metabólica con hiperlactatemia

El electrocardiograma evidenció una Fibrilación auricular de alta respuesta ventricular inestable

(Fig.1). La radiografía de tórax mostró una zona de infiltrado alveolar a nivel 1/3 medio hemitórax derecho, reforzamiento hilar izquierdo, sin otros hallazgos (Fig.2).

Debido a la inminente claudicación ventilatoria, se procedió a realizar secuencia rápida de intubación para proteger la vía aérea.

En este contexto clínico, asociado a historia de hipertiroidismo sin control ni tratamiento adecuados, se enfrenta frente a la sospecha clínica de una tormenta tiroidea. Se comentó el caso con la Unidad de Cuidados Intensivos para su estrecha vigilancia y se inició tratamiento supresor de hormona tiroidea con propiltiuracilo 200 mg 4 veces al día vo. El estado hiperadrenérgico se manejó con propranolol 1 mg IV cada 15 minutos, para mantener una frecuencia cardíaca en <100 latidos por minuto y posteriormente se realizó el traslape con Propranolol oral 40 mg cada 8 h VO.

Los líquidos se manejaron con dextrosa al 50% 100 cc iv y suero fisiológico 0.9% 1 litro IV alternado con 1L solución mixta cada 8h. Se asoció gluconato de calcio 2 ampollas IV cada 8 horas. Se administró Lugol 10 gotas vo STAT y se continuó cada 6 horas.

Hidrocortisona 200 mg IV y se continuó con 50 mg cada 6 horas IV. Cefotaxime 2 g iv stat y se continuó con 2 g cada 8h iv asociado a Clindamicina 600 mg cada 6 h por 7 días para tratarla neumonía por aspiración detectada, como consecuencia de una posible broncoaspiración alimentaria debida a la alteración del estado de conciencia del paciente en días previos a su ingreso.





**Figura 1.** Fibrilación auricular de alta respuesta ventricular inestable.



**Figura 2.** zona de infiltrado algodonoso a nivel 1/3 medio hemitórax derecho, reforzamiento hilar

## DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DEL CASO

La tormenta tiroidea es una complicación poco frecuente de estados hipertiroideos o tirotoxicosis, sin embargo, se trata de una emergencia endocrinológica que suele pasarse por alto, cuyo manejo y abordaje debe ser precoz.

Los pacientes se presentan con clínica aguda exacerbada de signos y síntomas clásicos de

la tirotoxicosis (tabla I.). Su mortalidad ronda el 10-30%(2) y es debida al fallo multiorgánico como resultado del colapso de los mecanismos compensatorios(1).

Los pacientes con estados hipertiroideos previamente instaurados suponen un factor de riesgo para el desarrollo de la tormenta tiroidea, si se encuentran ante condiciones precipitantes como lo son: infecciones (más comúnmente del tracto respiratorio), traumas, cirugías, accidente cerebrovascular; así mismo como la tirotoxicosis no tratada o parcialmente tratada, la interrupción abrupta de medicamentos antitiroideos, y causas iatrogénicas. La etiología más común es la enfermedad de Graves, siendo el precipitante más común la infección. En el contexto de este paciente se encontra frente a dos factores precipitantes: el trauma de cadera que ocasionó fractura y la el proceso neumónico por broncoaspiración.

<b>Fiebre &gt; 38° C</b>
Sistema nervioso central
Inquietud
Delirio
Psicosis
Somnolencia, letargo
Coma
Sistema Cardiovascular
Taquicardia 130 lpm o >130 lpm en fibrilación auricular
Insuficiencia cardiaca congestiva: edema pulmonar, créditos, shock cardiogénico o Clase IV NYHA o Clase III Killip.
Sistema gastrointestinal / hepático
Nauseas, Vómitos, diarrea
Bilirrubina total >3.0 mg/dL

**Tabla I.** Manifestaciones clínicas de Tormenta Tiroidea



Los resultados de las hormonas tiroideas no son un parámetro indicativo de tormenta tiroidea, ya que no existen diferencias claras entre un paciente en tirotoxicosis y de otro con crisis tiroidea(1).

Dentro de los exámenes de laboratorio es posible encontrar leucocitosis o leucopenia, aumento de las enzimas hepáticas, hiperglucemia por inhibición de la liberación de insulina inducida por catecolaminas, hipercalcemia, elevación de la fosfatasa alcalina por hemoconcentración y estimulación de la resorción ósea mediada por hormona tiroidea(2).

En el contexto del paciente en estudio, la hipoglicemia podría deberse al hipercatabolismo agudo con pobres reservas de glucógeno, así como la hipocalcemia leve en fases precoces de la Tormenta Tiroidea que estimularán posteriormente la PTH para aumento de resorción ósea e hipercalcemia concomitante.

Hallazgos en el electrocardiograma pueden mostrar taquicardia sinusal o fibrilación auricular. Es importante la sospecha clínica precoz ante un posible escenario de tormenta tiroidea y, aunque actualmente no existe un consenso de criterios diagnósticos, a modo de apoyo, suele utilizarse la escala de puntos de Burch y Wartofsky que va de los 0 a 140 puntos y según el puntaje obtenido, <25 puntos se interpreta como “improbabilidad de presentar tormenta tiroidea. Entre 25-44 puntos “tormenta tiroidea inminente” y ≥45 puntos es “altamente sugestivo de tormenta tiroidea”. En el presente caso, el paciente contabilizó 80 puntos de la Escala BWPS compatible con Tormenta Tiroidea.

**TABLE 2**  
**Burch-Wartofsky Point Scale**

Temperature (°F)		Cardiovascular dysfunction	
99-99.9	5 points	Tachycardia (beats/min)	
100-100.9	10	99-109	5
101-101.9	15	110-119	10
102-102.9	20	120-129	15
103-103.9	25	130-139	20
≥ 104.0	30	≥ 140	25
Central nervous system effects		Atrial fibrillation	
Absent	0	Heart failure	
Mild (agitation)	10	Mild (pedal edema)	5
Moderate (delirium, psychosis, extreme lethargy)	20	Moderate (bibasilar rales)	10
Severe (seizure, coma)	30	Severe (pulmonary edema)	15
Gastrointestinal-hepatic dysfunction		Precipitant history	
Moderate (diarrhea, nausea/vomiting, abdominal pain)	10	Positive	0
Severe (unexplained jaundice)	20	Negative	10
<b>Total: &lt; 25, storm unlikely; 25 – 45, impending storm; &gt; 45, thyroid storm</b>			

Source: Burch, Wartofsky. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993.<sup>2</sup>

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Asociación Americana de Tiroides recomiendan en sus guías el tratamiento específico, que inicia con el bloqueo definitivo de la síntesis de hormonas tiroideas con fármacos antitiroideos en dosis elevadas. El propiltiuracilo bloquea la síntesis de nueva hormona tiroidea, se administra una dosis de carga de 500-1000mg seguido de 250mg cada 4 horas (puede darse intravenoso).

El metimazol bloquea la nueva síntesis de hormona tiroidea y la conversión periférica de T4 a T3, se administra en dosis de 60-80mg cada día. Los betabloqueadores deben darse en conjunto para el control de signos y síntomas del estado adrenérgico aumentado. El propranolol a dosis de 60-80mg cada 4 horas. En dosis altas funciona como bloqueador, no solo beta adrenérgico, sino también de conversión periférica de la T4 a T3.



El yodo (en presentaciones como yoduro de sodio, ipodato sódico, yoduro potásico o solución de Lugol) bloquea la liberación de hormonas tiroideas desde la glándula, sin embargo, debe tomarse en cuenta que este debe utilizarse una hora después del inicio de los antitiroideos.

Los glucocorticoides se utilizan a razón del bloqueo de la conversión periférica de T4 a T3 y como profilaxis contra la insuficiencia adrenal relativa. Suele administrarse hidrocortisona con 300 mg IV dosis de carga, más 100 mg cada 8 horas(3).

Como tratamiento definitivo, debe considerarse la cirugía o la ablación de la glándula tiroidea para evitar futuras crisis tiroideas.

En nuestro contexto, es indudable que la cirugía se debió aplazar hasta lograr tener un control hormonal del eje tiroideo, el cual se logró al cabo de los 10 días posterior al inicio de medicamentos antitiroideos, con el posterior reemplazo de cadera, motivo de consulta inicial, con excelente evolución clínica de la emergencia endocrinológica, así como su egreso hospitalario ocurrió sin complicaciones mayores y fue seguido por control ambulatorio por el servicio de Endocrinología.

## CONCLUSIONES

La Tormenta Tiroidea constituye la complicación más aparatosa de la tirotoxicosis, la cual puede desencadenarse en el contexto de procesos infecciosos, traumas, trasgresión aguda o abandono de medicamentos antitiroideos, esto como las causas más frecuentes, cuyo reconocimiento del cuadro se debe

al cumplimiento de los criterios de Burch y Wartofsky, cuyo puntaje debe ser mayor de 25 puntos como altamente probable o mayor de 45 como altamente sugestivo.

El objetivo del tratamiento es, no solo el control del eje tiroideo por medio de medicamentos antitiroideos como el Lugol, betabloqueadores, PTU, sino controlar la noxa precipitante del caos hormonal que el paciente presenta, todo esto bajo vigilancia estricta de una unidad de cuidado intensivo.

El reconocimiento, abordaje y tratamiento precoz, tanto de la tormenta tiroidea, como su desencadenante, tiene una relación directamente proporcional en la sobrevida de los pacientes que lo presentan.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Akamizu T. (2018). Thyroid Storm: A Japanese Perspective. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 28(1), 32–40. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0243>
2. Leal Curí, Lisette. (2012). Tormenta tiroidea. *Revista Cubana de Endocrinología*, 23(3), 264–272. Recuperado en 27 de mayo de 2020, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532012000300012&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000300012&lng=es&tlng=es).
3. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists [published correction appears in *Endocr Pract*. 2013 Mar-Apr;19(2):384]. *Endocr Pract*. 2011;17(3):456–520. doi:10.4158/ep.17.3.456
4. Ramírez Martínez, M., Gutiérrez Macías, A., de la Guerra Acebal, C., Lizarraga Zufiaurre, A., Bóveda Romeo, J., & de la Villa, F. Crisis tirotóxica (tormenta tiroidea). A propósito de dos observaciones. *Gaceta Médica de Bilbao*. 2010; 107(2):64-67
5. Idrose A. M. (2015). Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute medicine & surgery*, 2(3), 147–157. <https://doi.org/10.1002/ams2.104>
6. Liang, C. M., Ho, M. H., Wu, X. Y., Hong, Z. J., Hsu, S. D., & Chen, C. J. (2015). Thyroid storm following trauma: a pitfall in the emergency department. *Injury*, 46(1), 169–171. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.003>
7. Ylli, D., Klubo-Gwiedzinska, J., & Wartofsky, L. (2019). Thyroid emergencies. *Polish archives of internal medicine*, 129(7-8), 526–534. <https://doi.org/10.20452/pamw.14876>
8. Wilkinson JN. Thyroid storm in a polytrauma patient. *Anaesthesia*. 2008;63(9):1001-1005. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05541.x
9. Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., Rivkees, S. A., Samuels, M., Sosa, J. A., Stan, M. N., & Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 26(10), 1343–1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
10. Burch H. B. (2019). Drug Effects on the Thyroid. *The New England journal of medicine*, 381(8), 749–761. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1901214>
11. Banerjee, A., Bala, R., & Aggarwal, R. (2019). Atypical presentation of thyroid storm: a diagnostic dilemma. *BMJ case reports*, 12(8), e231090. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-231090>



12. Pangtey, G. S., Baruah, U., Baruah, M. P., & Bhagat, S. (2017). Thyroid Emergencies: New Insight into Old Problems. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 65(8), 68–76.
13. Bourcier, S., Coutrot, M., Kimmoun, et al (2020). Thyroid Storm in the ICU: A Retrospective Multicenter Study. *Critical care medicine*, 48(1), 83–90. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004078>
14. Baena, J. C., Padilla, J., & Guzmán, G. (2017). Tormenta tiroidea asociada a disfunción multiorgánica [Thyroid storm associated with multiorganic dysfunction]. *Medicina*, 77(4), 337–340.
15. Jacobi J. (2019). Management of Endocrine Emergencies in the ICU. *Journal of pharmacy practice*, 32(3), 314–326. <https://doi.org/10.1177/0897190019834771>
16. Ishii M. (2017). Endocrine Emergencies With Neurologic Manifestations. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 23(3, Neurology of Systemic Disease), 778–801. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000467>
17. Idrose A. M. (2015). Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute medicine & surgery*, 2(3), 147–157. <https://doi.org/10.1002/ams2.104>
18. Swee, d., Ching, C. L., & Lim, A. (2015). Clinical characteristics and outcome of thyroid storm: a case series and review of neuropsychiatric derangements in thyrotoxicosis. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 21(2), 182–189. <https://doi.org/10.4158/EP14023.OR>
19. Sharp, C. S., Wilson, M. P., & Nordstrom, K. (2016). Psychiatric Emergencies for Clinicians: The Emergency Department Management of Thyroid Storm. *The Journal of emergency medicine*, 51(2), 155–158. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.01.032>
20. Bacuzzi, A., Dionigi, G., Guzzetti, L., De Martino, A. I., Severgnini, P., & Cuffari, S. (2017). Predictive features associated with thyrotoxic storm and management. *Gland surgery*, 6(5), 546–551. <https://doi.org/10.21037/gs.2017.07.01>
21. Ikeoka, T., Otsuka, H., Fujita, N., Masuda, Y., Maeda, S., Horie, I., Ando, T., Abiru, N., & Kawakami, A. (2017). Thyroid Storm Precipitated by Diabetic Ketoacidosis and Influenza A: A Case Report and Literature Review. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 56(2), 181–185. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7593>



# Toma de Decisiones Motoras: una revisión sobre sus bases neurológicas

## Motor Decision-Making: a review of its neurological basis

Pág. 9,11

Recibido: 11-08-2020  
Aceptado: 26-08-2020

Dra. Katherine Dawley Sandoval<sup>1</sup>

---

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

### RESUMEN:

El proceso de toma de decisiones motoras se lleva a cabo diariamente, con el fin de seleccionar los pasos necesarios para realizar un movimiento determinado. Se ha identificado ciertas áreas cerebrales que trabajan en conjunto durante los diferentes puntos de selección del objetivo, del movimiento y del efector muscular.

El área interparietal, la corteza prefrontal, el área parietal de alcance y otros circuitos frontoparietales, son algunos de los responsables de la coordinación precisa que implica la complejidad del proceso; sin embargo, todavía faltan muchas estructuras contribuyentes por dilucidar.

Se presenta un recopilado sobre los diferentes procesos experimentales que se han llevado a cabo a lo largo de los últimos años y, a partir de los cuales se ha definido la participación de las diferentes estructuras encefálicas en el proceso

de toma de decisiones motoras.

### PALABRAS CLAVE:

toma de decisiones motoras, corteza prefrontal, corteza parietal, circuito frontoparietal.

### ABSTRACT:

Motor decision-making is a process that takes place in everyday tasks to select the needed steps to make a specific movement. There are some brain areas that work together during the different stages of target selection, movement selection and muscular effector selection.

The intraparietal area, the prefrontal cortex, the reach parietal region and other frontoparietal networks, are some of the responsible structures that coordinate the complexity of the process; however there are still so many contributors that haven't been discovered yet. This is a summary about the different experimental processes in



the last years, that have determined the brain structures that participate in the motor decision-making.

## KEY WORDS

motor decision-making, prefrontal cortex, parietal cortex, frontoparietal network.

## INTRODUCCIÓN

Las tareas motoras realizadas en la vida diaria involucran secuencias de acciones que se llevan a cabo para alcanzar un objetivo (1). El proceso de toma de decisión determina qué movimiento realizar, cuándo y cómo realizarlo; y está influenciado directamente por los cambios dinámicos que ocurren en el ambiente (1). Además, se debe coordinar el movimiento, su ejecución, el costo y la ganancia de realizarlo (1).

La escogencia o la toma de decisión se hace en concordancia con su probabilidad de llevar hacia el mejor resultado en términos de eficiencia biológica (2). Por lo tanto, la habilidad para predecir resultados futuros es crítica y determinante para todas las formas de toma de decisión: el cerebro debe estimar las consecuencias de cada opción de escogencia (2). Ya que muchos eventos son azarosos, la mayoría de las decisiones son realizadas con base en información muy limitada acerca de sus consecuencias; por lo tanto, se maneja un grado de incertidumbre (2).

Existen redes neuronales que incluyen estructuras corticales y subcorticales que minimizan esta incertidumbre, procesando la información que se encuentra disponible en el momento y la experiencia acumulada (2).

De acuerdo con la literatura, la experiencia consciente de la intención de la acción motora en humanos, se da de 200 a 500 ms después de que inició el planeamiento del movimiento a nivel cerebral (2). Por lo tanto, existe conexiones neuronales a nivel “inconsciente” que trabajan de manera autónoma y que son las protagonistas del proceso de toma de decisión. A continuación, se presenta un recopilado sobre los diversos experimentos que han contribuido a la identificación de las áreas cerebrales implicadas en el proceso de toma de decisiones motoras.

## SELECCIÓN DEL OBJETIVO

La generación de un movimiento se ha conceptualizado en varias fases: una fase de planeamiento premotora, la fase motora en sí, y una fase de control del movimiento que se está realizando (1,2).

Las acciones dirigidas a un objetivo no están restringidas a los comportamientos voluntarios conscientes exclusivamente, porque se basa más en las aferencias sensoriales que en las intenciones conscientes (2).

Las decisiones que se concentran en acciones motoras “goal-directed” o “dirigidas hacia un objetivo”, difieren de otro tipo de acciones en el grado que involucran los comandos “top-down” o “de arriba hacia abajo” versus las señales sensoriales “bottom-up” o “de abajo hacia arriba” (1,2). Las acciones dirigidas a un objetivo ya aprendidas, relacionan la información sensorial con las acciones motoras; y la parte que corresponde al proceso consciente de esto puede ser mínima (2).



El primer paso para la selección del objetivo depende de la motivación: el cerebro evalúa si se tiene la necesidad de cambiar el estado actual para perseguir un objetivo o si no se necesita ningún cambio (1,2). Esta evaluación se realiza constantemente para seleccionar solamente las acciones útiles, ya que existe una gama muy amplia de acciones disponibles (2).

Procesar las acciones accesibles se ha relacionado con el área motora suplementaria y, estas acciones se tienen que acoplar con estados internos corporales para que la acción sea ejecutable (2).

Si el proceso inicial termina en una acción que vale la pena llevar a cabo, se procede a la selección del objetivo per sé, lo cual tiene dos fases (2). En la primera fase, se asigna valor a las opciones disponibles (2). En la segunda fase, el contexto es considerado para ajustar estos valores (2). En este momento las representaciones neuronales de los posibles objetivos empiezan a competir a través de la inhibición mutua (2). El sistema de monitoreo determina quién gana la competencia (1,2). Este sistema está formado por una red neuronal de áreas que selecciona la mejor estrategia motora, tomando en cuenta los datos sensoriales disponibles, los comportamientos aprendidos y los resultados de acciones previas (1,2). La corteza orbitofrontal juega un papel central en asociar los estímulos a sus valores (1,2). La corteza parietal posterior, juzga los recursos disponibles en el ambiente (1,2). La corteza prefrontal lateral interactúa con la corteza cingular anterior, el sistema dopaminérgico, el área motora suplementaria y el polo frontal, y así, integra la información de las opciones disponibles, el contexto actual y los resultados de acciones previas (1,2). El control de la atención se da por una red frontoparietal que media el procesamiento preferencial de la

información relevante (2).

Los modelos más recientes de “retroalimentación óptima” u “optimal feedback control (OFC)” son enfáticos en la importancia de la retroalimentación sensorial en el proceso de toma de decisiones motoras para llegar a un objetivo (1). La selección de una “política de control” que maneje la retroalimentación sensorial, se utiliza durante todo el proceso para generar los comandos motores y para el manejo de los errores durante la ejecución del movimiento; todo con la meta de alcanzar el objetivo seleccionado (1).

A nivel parietal, existe una zona conocida como el área lateral intraparietal, la cual responde a factores sensoriales, cognitivos y motores; y se relaciona directamente con el proceso de toma de decisiones motoras y ejecución de estas (3). En un estudio se registró la actividad a nivel del área intraparietal de monos, mientras éstos realizaban movimientos de alcance hacia un objetivo (4). Las neuronas del área intraparietal representaron la orientación del objeto y el tipo de agarre de este, indicando que el área intraparietal integra características tridimensionales (3D) de los objetos que se pueden alcanzar, con la información contextual del ambiente (4).

El área intraparietal recibe información de las áreas visuales, de corteza parietal y temporal; estas representan información especial y orientación de los objetos visibles (4). También recibe información de corteza prefrontal, la cual provee información del contexto (4). A su vez, el área intraparietal se conecta recíprocamente con la corteza premotora, de la cual sale información para el control de los movimientos de la mano por medio de proyecciones hacia la corteza motora primaria (4). Las neuronas del área intraparietal están continuamente activas: desde



que se presenta el estímulo hasta la ejecución de la acción, o sea, representan no solamente el objeto, sino también, la información del contexto para seleccionar la acción apropiada (4).

Por su parte, los colículos superiores son necesarios para iniciar la orientación de los movimientos y para la toma de la decisión en el proceso motor hacia un objetivo específico (5). Existe evidencia que apoya la idea de que los colículos superiores participan en la selección de la respuesta motora, probablemente para llevar a una recompensa (5).

Además, los colículos superiores juegan un papel importante en la selección de targets u objetivos especiales para el movimiento, particularmente cuando el objetivo es indicado por estímulos sensoriales (6). Existen tres aferencias que influyen en el proceso: GABAérgica de la sustancia negra pars reticulata, colinérgica de la región parabraquial (núcleo pedúnculo pontino tegmental y núcleo tegmental laterodorsal) y glutamatérgica de las regiones neocorticales (6). Estas señales convergen en la subdivisión más profunda de los colículos superiores (6). La combinación específica de referencias requeridas para alcanzar una meta específica de orientación hacia un objetivo, parece estar representada en la actividad del núcleo premotor del tallo cerebral, coordinado también por colículos superiores (6). Todas las aferencias que llegan a colículos superiores probablemente aportan información complementaria a la ya recibida por el input sensorial, lo cual se integra para seleccionar los targets u objetivos (6).

Pese a que el proceso de selección del objetivo se ha considerado tradicionalmente una parte fundamental para iniciar el movimiento, estudios recientes sugieren que, al existir varios

targets u objetivos alcanzables, se desarrolla una competencia que evoca representaciones corticales sensoriales-motoras y especificación de movimientos, previo a la selección del objetivo (1,6). Una de las posibles interpretaciones de estos hallazgos, es que el sistema motor prepara planes de movimiento para potenciales targets u objetivos, previo a la selección del objetivo en específico (1,6).

En un estudio con monos, se ve que cuando se les presenta dos targets o potenciales objetivos para alcanzar, primero el sistema motor representa las opciones y posteriormente refleja la selección entre ellas (7). Cuando los dos targets potenciales se presentan, muchas células “relacionadas con la tarea” o “task-related” y sintonizadas con la dirección, en la corteza premotora dorsal, realizan descargas eléctricas si uno de los targets estaba cerca de la dirección preferida (7).

## SELECCIÓN DEL EFECTOR

Existe una interacción entre las propiedades intrínsecas de una extremidad y el grado de control que demanda el ambiente que la rodea (8). Esta interacción puede influenciar la selección de las acciones motoras (8). El proceso de decisión entre las acciones motoras es muy dependiente del contexto, es gradual e influenciado por las propiedades dinámicas ambientales, en relación con las propiedades intrínsecas del aparato motor (8).

Constantemente se toman decisiones con respecto a utilizar alguno de los dos brazos (9). Generalmente se utiliza más la mano dominante para alcanzar objetos y realizar tareas complejas, y la escogencia se ha explicado en términos de recompensas recibidas (9). Por



ejemplo, la diferencia de selección entre los dos brazos se puede dar por la recompensa: éxito del movimiento (9). En un experimento con 26 personas diestras, se determinó que la mano derecha se escogió en mayor porcentaje, tanto para objetos pequeños como grandes (9). Se vio que el esfuerzo juega un papel importante en la elección del brazo (9). La probabilidad de la escogencia del brazo derecho aumentó con objetos pequeños y demostró un menor esfuerzo motor esperado y una mayor tasa de éxito (9). Se demostró que la elección del brazo depende de la diferencia en el esfuerzo esperado entre el lado derecho y el izquierdo (9). Esto concuerda con otros estudios que han determinado que el Sistema Nervioso Central toma en cuenta las propiedades biomecánicas de cada brazo para realizar la escogencia de este (9).

Se ha propuesto que el hemisferio izquierdo juega un papel especial en el proceso motor y que existen diferencias cognitivas entre los dos hemisferios (10). En un estudio de Coelho y colegas, se propuso que existen dos sistemas basados en la dominancia de los hemisferios cerebrales: un sistema dominante para la coordinación de las extremidades y otro sistema no dominante, que se encarga de estabilizar la posición de estas (10). Coelho estudió este fenómeno, colocándole a personas diestras, diversos objetos al lado derecho, al lado izquierdo y en línea media, para que realizaran movimientos de alcance (10). Se comprobó que los objetos que se encontraban en línea media tuvieron más acercamientos e intentos de alcance, por medio de la mano dominante (10). Además, las trayectorias del brazo dominante fueron más rectas y se demostró un mayor torque comparado con el brazo no dominante (10). Este estudio demostró que existe una relación entre las asimetrías sensoriales-motoras en la

dinámica de la coordinación y la decisión de las personas de cómo realizar un movimiento (10). En otro estudio, se tomó a 12 participantes, a los cuales se les sentó en una silla en un cuarto oscuro, con los brazos apoyados a los lados, las manos en posición neutra y con los pulgares encima de cilindros que tenían sensores de fuerza (11). Los participantes se encontraban a 80 cm de una pantalla negra a nivel de los ojos y en la pantalla se mostraban 3 LEDs (verde central y amarillos laterales, los cuales correspondían a las señales de respuesta) (11).

El estudio consistió en que de acuerdo con las señales visuales que recibían los participantes, debían presionar al lado derecho o al izquierdo, según correspondiera (11). Los participantes realizaron una sesión de entrenamiento, y posteriormente, se realizó estimulación magnética transcraneal hacia la corteza motora izquierda, como sesión experimental (11). El realizar la estimulación en hemisferio izquierdo, creó un potencial motor evocado a nivel de la mano derecha, como respuesta temprana (11). Esto refleja una modulación en la excitabilidad de la vía motora (11). Esta activación motora temprana sugiere que el potencial de acción puede inicialmente ser implementado previo a la acción motora en sí, que se seleccionó (11).

La activación refleja un mecanismo anticipatorio relacionado con la preparación de potenciales de acción para posteriormente efectuar un movimiento de respuesta a una tarea (11). Previo a la implementación de la acción seleccionada, la amplitud del potencial motor evocado primero incrementó con el estímulo visual, pero solamente para la mano que estaba potencialmente envuelta en la acción que se iba a producir (11).



## SELECCIÓN DE LA ACCIÓN

Las neuronas de la corteza premotora dorsal representan múltiples acciones que compiten hasta que se determina una ganadora (2). Dentro de todo el proceso, existe una red neuronal que puede inhibir la acción (2). El giro frontal inferior (sobre todo el derecho), el área motora suplementaria, el núcleo subtalámico y el estriado, forman parte de esta red (2).

Tanto el nivel como la fuente de la incertidumbre en un movimiento tienen un efecto significativo en el desarrollo de la planificación de la acción durante la toma de decisiones motoras (12). Las personas efectúan más rápidamente respuestas esperadas, que respuestas inesperadas, inclusive cuando la tarea a realizar sea sencilla (13). Esto sugiere que los tiempos de ejecución motora son más rápidos cuando la respuesta requerida puede ser anticipada (13). Se espera que la estrategia motora escogida y posteriormente aplicada, sea la que maximice la ganancia esperada (14).

Los circuitos frontoparietales, parecen estar involucrados en decidir y planear las acciones (15). Las neuronas en ambas cortezas muestran actividad relacionada con movimientos intencionados (15). La atención puede influenciar las aferencias para los procesos de decisión (15). Algunos estudios proponen que el área intraparietal lateral contribuye al control de la atención, pero, además, está involucrada en procesos de representación de valor, planeamiento de movimientos oculares, predicción, categorización, funciones cognitivas, reconocimiento de formas y reconocimiento temporal (15).

Las propiedades biomecánicas de las diferentes acciones también pueden ejercer una fuerte

influencia en el proceso de toma de decisión de un movimiento (16). En un estudio se examina los factores que llevan a tomar las decisiones motoras que se efectúa durante un movimiento en curso (17). En esta investigación, no se encontró consistencia en la influencia del costo biomecánico del movimiento y la decisión de cambiar de objetivo de alcance (17). Los sujetos no tomaron decisiones motoras que minimizaran el costo biomecánico, sino, tomaron las decisiones que se acoplaran con los objetivos propuestos, por ejemplo, mantener la posición y la velocidad de su mano igual a la de un objeto en movimiento (17). Además, el tiempo de reacción para cambiar la decisión, mientras ya ejecutaba un movimiento, se encontró dentro del rango normal de tiempos de reacción para la toma de decisiones motoras simples (como el ejercicio de iniciar un movimiento con una señal de “go”) (17). Probablemente, en este estudio, la meta u objetivo consistía en cumplir con el movimiento a cabalidad; lo cual coloca al costo biomecánico en un lugar secundario (17).

En contraposición a lo anterior, en otro estudio se les pidió a los sujetos que escogieran entre dos movimientos de brazo de diferente amplitud o duración, que eran realizados contra diferentes niveles de resistencia (18). Se registró que la amplitud del movimiento no influyó en el esfuerzo, pero la fuerza y la duración, sí; ya que los movimientos con una duración mayor se perciben como movimientos de mayor esfuerzo que los movimientos de duración más corta, todo esto contra la misma resistencia (18). Además, se vio que, los sujetos prefieren movimientos hacia la línea media corporal, que los movimientos que se alejan de ella (18).

De acuerdo con estos hallazgos, se infiere que los sujetos toman en cuenta las propiedades biomecánicas de los efectores motores en su



decisión, de hecho, las toman más en cuenta que otro tipo de costo, por ejemplo, el metabólico, porque influyen directamente en el control motor (18).

Cuando los humanos toman una decisión motora de alcance, entre dos objetos, se tiende a seleccionar el movimiento que tenga menor costo bioenergético y mecánico (1). La predicción del esfuerzo asociado con los movimientos posibles, se integra muy rápidamente e influencia las decisiones motoras en corteza frontal en aproximadamente 200 ms (1). Representaciones del valor de la acción se han reportado a nivel de giro cingular anterior, estriado y corteza parietal posterior, en estudios electrofisiológicos en monos; y, además, en la corteza prefrontal ventromedial en humanos (19).

## PROCESO DE DECISIÓN Y ÁREAS CORTICALES INVOLUCRADAS

Cuando el cerebro está definiendo las secuencias de acciones motoras para completar una tarea, tiene que monitorizar e integrar la información acerca de acciones recientes y sus resultados (20). Existe evidencia que indica que múltiples regiones en la corteza frontal, contribuyen a la coordinación adecuada de una secuencia de acciones (20). Se estudió en monos la aplicación de secuencias de movimiento, haciendo que los primates fueran tomando decisiones al imitar una secuencia dada; sin embargo, se trataba de una secuencia previamente aprendida y el patrón que debían imitar, era incorrecto (20). Se toma mediciones de 485 neuronas de la corteza prefrontal del macaco, las cuales reflejaron la cinemática de los movimientos y sus aspectos secuenciales (20). Cuando los monos descubrían la secuencia correcta de movimientos, la actividad neuronal gradualmente se hacía más similar a los patrones observados en los monos

que realizaban la secuencia correctamente (20). La teoría de la “decisión óptima de movimiento” requiere el valor de un resultado y la seguridad subjetiva de que ese resultado se va a obtener (20). Trabajos previos muestran que la actividad neuronal que existe en la corteza parietal puede reflejar la confianza del mono en su decisión (20).

También, se examinó el área dorsolateral de la corteza prefrontal de monos, haciéndolos seguir con un cursor, un camino para alcanzar un objeto o una meta (21). Se vio que la actividad neuronal de esta zona refleja las acciones planeadas que se debían realizar con el cursor, en vez de los movimientos del brazo que se requieren para realizar estas acciones; por su parte, la actividad neuronal en la corteza motora primaria refleja los movimientos del brazo per sé (21). Se encontró que las neuronas en el área lateral de la corteza prefrontal sufrían cambios en su actividad, durante el período preparatorio en el que los monos planeaban los múltiples pasos que llevaban a realizar un comportamiento motor (21). Esa actividad neuronal refleja los movimientos futuros que se van a realizar para alcanzar un objeto, en este caso, los movimientos del cursor (21). Sólo el 9% de las neuronas prefrontales reflejó los movimientos del brazo durante el período preparatorio (21).

A nivel de la corteza parietal posterior, existen dos subpoblaciones neuronales: una que se proyecta hacia el estriado y otra que se proyecta hacia la corteza motora secundaria en su zona posterior (22). En un estudio realizado en ratas, se encontró que el inactivar las neuronas que se proyectan hacia el estriado, debilita el sesgo historia-dependiente o la tendencia de la historia de movimientos ya conocidos, de influenciar a la nueva decisión (22). En contraste, al inactivar las neuronas que se proyectan hacia



la corteza motora secundaria, se altera la cinemática de los movimientos (22). Estas dos zonas en la corteza parietal posterior reciben información de diferentes áreas corticales, pero en proporciones distintas (22). Esto sugiere que estas subpoblaciones forman vías paralelas distintas (22). La vía hacia la corteza motora secundaria puede ser crítica para la preparación adecuada de un movimiento, tomando en cuenta su dirección, amplitud y velocidad (22).

Las neuronas que se encuentran a nivel de la corteza parietal posterior no solo están envueltas en formar planes de movimiento, sino en monitorizar la meta del movimiento y el estado dinámico de la trayectoria durante su ejecución. (23). Este monitoreo es importante para controlar y corregir el error (23).

La “región parietal de alcance” o “parietal reach region” codifica señales cognitivas relacionadas con el movimiento de alcance del brazo, la dirección del movimiento y el valor asociado con la ejecución de esas acciones (24). La corteza parietal posterior está involucrada en la transformación de señales sensoriales en acciones motoras concretas (24). Células de la corteza parietal posterior, también muestran especificidad dependiendo del efector del movimiento, por ejemplo: el ojo o la mano (25). Células en el área intraparietal lateral son selectivas para movimientos sacádicos oculares y células en la “región parietal de alcance” o “parietal reach region”, selectivas para movimientos de alcance específicamente; esto bajo condiciones de estímulos idénticos (25). Todavía existe mucha controversia en poder determinar si la corteza parietal posterior refleja el resultado de una decisión que se tomó en áreas corticales superiores o si juega un papel causal en la deliberación del proceso para la toma de decisiones primarias (25).

Existe un estudio donde se tomó registro del área premotora dorsal en la corteza frontal y de la región parietal que se encarga del “alcance o agarre” conocida como “parietal reach region” en la corteza parietal (26). Estas dos áreas se estudiaron para identificar un circuito neuronal que explicara la decisión de “hacia dónde” realizar el movimiento de alcance (26). Se entrenó a dos monos para que realizaran una tarea con libre escogencia y otra tarea siguiendo instrucciones (en ambas, el mono realiza una secuencia de movimientos de alcance hacia targets visuales y como premio recibe jugo) (26). En la tarea de libre escogencia, los tres targets eran círculos visuales idénticos y el mono podía alcanzar el objeto en cualquier secuencia de movimiento (26). En la tarea que tenía instrucciones, se encontraba: un círculo, un cuadrado y un triángulo, y el mono tenía que seguir una secuencia fija (26). Se analizó el “local field potential (LFP)” o potencial local de campo; su actividad mide los potenciales sinápticos en una población de neuronas cerca de un electrodo (26). También se analizó la “coherencia de espiga-campo”, que mide qué tan bien la actividad del LFP se predice por medio de los potenciales de acción (26). La coherencia de “spike-field” entre la corteza premotora y la parietal, fue más prevalente durante la libre escogencia, lo que sugiere que esta correlación está asociada con tomar una decisión motora (26).

La coherencia es débil durante las tareas instruidas (26). La corteza prefrontal, la frontal medial y la corteza cingular, pueden modular la coherencia frontoparietal, durante la toma de decisiones (26). La información podría ir de frontal hacia parietal y luego devolverse, como una especie de circuito sináptico de retroalimentación y de aumento de la comunicación que refleja la toma de la decisión (26).



En un estudio donde se realizó estimulación eléctrica en una neurocirugía con paciente despierto, se reportó que, al estimular la corteza parietal posterior, el efecto consiste en que los pacientes intenten moverse y que reporten haberse movido, inclusive en la ausencia de repuestas motoras (27). Mientras que, la estimulación de la corteza premotora inicia movimiento de boca y extremidades que no fueron detectados conscientemente por los pacientes (27). El estudio sugiere que la intención motora y la consciencia, son consecuencias de un incremento en la actividad parietal, previo a que se ejecute el movimiento (27).

Se ha visto que neuronas en la corteza prefrontal del macaco, sirven como “marcadores” de inicio y de finalización de algunas secuencias motoras (28). En diversas subpoblaciones neuronales prefrontales, se han registrado espigas de actividad que ocurrían al inicio y al final de una secuencia de un movimiento oculomotor sacádico (28). La corteza parietal posterior también podría estar implicada en participar en el ajuste de los comandos motores necesarios para la adaptación a un ambiente mecánico nuevo (29).

Asimismo, el papel de contexto también influencia la toma de decisiones motoras (30). En un estudio se juzgó el efecto de la interacción con oponentes en la toma de decisiones motoras, con la predicción de que las intenciones o acciones de otras personas, pueden influenciar el sistema motor de los sujetos (30). Las decisiones motoras óptimas se promovieron con la competencia contra un oponente (30). Las decisiones motoras de los sujetos se vieron influenciadas de manera no lineal por las decisiones de los oponentes, esto quiere decir que, si los oponentes realizan una mejor tarea motora que los sujetos, éstos últimos, incrementan la calidad de su tarea (30).

Sin embargo, si los oponentes realizan una peor tarea motora, los sujetos no cambian su objetivo ni la calidad de su tarea (30). O sea, adaptativamente alteran sus decisiones de acuerdo con las decisiones de sus oponentes, pero no los imitan (30). También se ha sugerido un papel importante para la corteza prefrontal dorsolateral en modular la selección de la acción, en decisiones motoras que son tomadas en contextos de riesgo (31). En un estudio se encontró que el comportamiento de riesgo en decisiones motoras disminuye con la activación de esta área a nivel derecho y con la desactivación a nivel izquierdo (31). Los participantes de este experimento demostraron estrategias más conservadoras, precisamente para evitar los riesgos (31).

## CONCLUSIÓN

Existe múltiples interacciones sensoriales y motoras que se dan durante el proceso de toma de decisiones, las cuales ocurren en múltiples niveles de planeamiento motor y de acción.

Para controlar estas acciones, el Sistema Nervioso Central utiliza transformaciones sensoriales-motoras que permiten convertir información sensorial/aférente, en información motora/eferente. Estas transformaciones se dan a nivel de múltiples áreas corticales y subcorticales que se integran a nivel funcional, con el objetivo de tomar la decisión más correcta para llevar a cabo el proceso de secuencias de movimientos con el que se alcance la meta deseada.

Pese a las conexiones que se han descubierto y a las hipótesis que se han planteado en diversos estudios experimentales, todavía falta describir muchos mecanismos específicos que involucren todo el proceso de toma de decisiones motoras.



## REFERENCIAS

1. Gallivan JP, Chapman CS, Wolpert DM, Flanagan JR. Decision-making in sensorimotor control. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2018;19(September):519–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41583-018-0045-9>.
2. Mirabella G, Lebedev MA. Decision Making: Neural Mechanisms Interfacing to the brain's motor decisions. *J Neurophysiol*. 2017; 117:1305–19.
3. Huk AC, Katz LN, Yates JL. The Role of the Lateral Intraparietal Area in (the Study of) Decision Making. *Annu Rev Neurosci*. 2017; 40:349–72.
4. Baumann MA, Fluet M, Scherberger H. Context-Specific Grasp Movement Representation in the Macaque Anterior Intraparietal Area. *J Neurosci*. 2009;29(20):6436–48.
5. Felsen G, Mainen ZF. Midbrain contributions to sensorimotor decision making. *J Neurophysiol*. 2012; 108:135–47.
6. Wolf AB, Lintz MJ, Costabile JD, Thompson JA, Stubblefield EA, Felsen G. An integrative role for the superior colliculus in selecting targets for movements. *J Neurophysiol*. 2015; 114:2118–31.
7. Cisek P, Kalaska JF. Neural Correlates of Reaching Decisions in Dorsal Premotor Cortex: Specification of Multiple Direction Choices and Final Selection of Action. *Neuron*. 2005; 45:801–14.
8. Cos I, Medleg F, Cisek P. The modulatory influence of end-point controllability on decisions between actions. *J Neurophysiol*. 2012; 108:1764–80.
9. Schweighofer N, Xiao Y, Kim S, Yoshioka T, Gordon J, Osu R. Effort, success, and nonuse determine arm choice. *J Neurophysiol*. 2015; 114:551–9.
10. Coelho CJ, Przybyla A, Yadav V, Sainburg RL. Hemispheric differences in the control of limb dynamics: a link between arm performance asymmetries and arm selection patterns. *J Neurophysiol*. 2013; 109:825–38.
11. Tandonnet C, Garry MI, Summers JJ. Decision making and action implementation: Evidence for an early visually triggered motor activation specific to potential actions. *Psychophysiology*. 2013;50(7):701–10.
12. Krüger M, Hermsdörfer J. Target Uncertainty During Motor Decision-Making: The Time Course of Movement Variability Reveals the Effect of Different Sources of Uncertainty on the Control of Reaching Movements. *Front Psychol*. 2019;10(January):1–13.
13. Starns JJ, Ma Q. Response biases in simple decision making: Faster decision making, faster response execution, or both? *Psychon Bull Rev*. 2017; 25:1535–41.  
Trommersha J, Maloney LT, Landy MS. Decision making, movement planning and statistical decision theory. *Trends Cogn Sci*. 2008;12(July):291–7.
14. Andersen RA, Cui H. Intention, Action Planning, and Decision Making in Parietal-Frontal Circuits. *Neuron* [Internet]. 2009;63(5):568–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2009.08.028>.
15. Cos I, Khamassi M, Girard B. Modelling the learning of biomechanics and visual planning for decision-making of motor actions. *J Physiol*. 2013; 107:399–408.



16. Michalski J, Green AM, Cisek P. Reaching decisions during ongoing movements. *J Physiol*. 2020.
17. Morel P, Ulbrich P, Gail A. What makes a reach movement effortful? Physical effort discounting supports common minimization principles in decision making and motor control. *Plos Biol*. 2017; 15:1–23.
18. Wu S, MR D, Maloney LT. Motor Decision-Making. *Brain Mapp An Encycl Ref*. 2015; 3:417–27.
19. Averbeck BB, Sohn J, Lee D. Activity in prefrontal cortex during dynamic selection of action sequences. *Nat Neurosci*. 2006;9(2):276–82.
20. Mushiake H, Saito N, Sakamoto K, Itoyama Y, Tanji J. Activity in the Lateral Prefrontal Cortex Reflects Multiple Steps of Future Events in Action Plans. *Neuron*. 2006; 50:631–41.
21. Hwang EJ, Link TD, Hu YY, Neil KO, Hwang EJ, Link TD, et al. Corticostriatal Flow of Action Selection Bias. *Neuron [Internet]*. 2019; 104:1–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.09.028>.
22. Mulliken GH, Musallam S, Andersen RA. Forward estimation of movement state in posterior parietal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(24):8170–7.
23. Scherberger H, Andersen RA. Target Selection Signals for Arm Reaching in the Posterior Parietal Cortex. *J Neurosci*. 2007;27(8):2001–12.
24. Cui H, Andersen RA. Posterior Parietal Cortex Encodes Autonomously Selected Motor Plans. *Neuron*. 2007; 56:552–9.
25. Pesaran B, Nelson MJ, Andersen RA. Free choice activates a decision circuit between frontal and parietal cortex. *Nature*. 2008;453(May):406–10.
26. Desmurget M, Mottolese C, Sirigu A. Movement Intention After Parietal Cortex Stimulation in Humans. *Science (80- )*. 2009; 324:811–3.
27. Fujii N, Graybiel AM. Representation of Action Sequence Boundaries by Macaque Prefrontal Cortical Neurons. *Science (80- )*. 2003;301(August):1246–50.
28. Della-maggiore V, Malfait N, Ostry DJ. Stimulation of the Posterior Parietal Cortex Interferes with Arm Trajectory Adjustments during the Learning of New Dynamics. *J Neurosci*. 2004;24(44):9971–6.
29. Ota K, Tanae M, Ishii K, Takiyama K. Optimizing motor decision-making through competition with opponents. *Sci Rep [Internet]*. 2020;1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-56659-6>.
30. Ota K, Shinya M, Kudo K. Transcranial Direct Current Stimulation Over Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Risk-Attitude in Motor. *Front Hum Neurosci*. 2019;13(September):1–11.



# Fibrosis quística: generalidades

## Cystic fibrosis: generalities

Pág. 20,33

Recibido: 16-06-2020  
Aceptado: 26-08-2020

Dr. Eliécer Antonio Cordero Araya<sup>1</sup>  
Dra. Yelín Choque Núñez<sup>2</sup>  
Dra. María José Quirós Chacón<sup>3</sup>

1,2. Trabajador independiente, Cartago Costa Rica

### RESUMEN

La fibrosis quística, es una enfermedad genética autosómica recesiva, que es causada por mutaciones en un gen ubicado en el cromosoma 7 y que codifica una proteína denominada Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística, ella está ubicada en numerosos epitelios, de ahí la afectación multisistémica, sobre todo en sistema respiratorio, gastrointestinal y genitourinario.

El diagnóstico por lo general se realiza o se sospecha mediante el cribado neonatal y se confirma por estudios como la medición de cloruro en sudor. El propósito en el tratamiento se basa en disminuir los síntomas, evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida. Los avances tanto en el diagnóstico y el tratamiento sobre todo de la infección pulmonar y nutricional, han provocado gran mejoría en la sobrevida de estos pacientes, por lo tanto, actualmente no se considera solo una enfermedad de edad

pediátrica, sino también una enfermedad crónica que afecta a adultos.

### PALABRAS CLAVE:

fibrosis quística, mutaciones, secreciones, multisistémica, tratamiento.

### ABSTRACT

Cystic fibrosis, is an autosomal recessive genetic disease, which is caused by mutations in a gene located in the chromosome 7 and that encodes a protein called Transmembrane Conductance Regulator of cystic fibrosis, it is located in numerous epithelia, hence the multisystem involvement, especially in the respiratory, gastrointestinal and genitourinary systems. The diagnosis is usually made or suspected through neonatal screening and is confirmed by studies such as the measurement of chlorine in sweat. The purpose of treatment is based on reducing symptoms, avoiding complications



and improving quality of life. Advances in both the diagnosis and treatment, especially of pulmonary and nutritional infections, have led to great improvement in the survival of these patients; therefore, it is not currently considered only a disease of pediatric age, but also a chronic disease that affects to adults.

## KEYWORDS

Cystic fibrosis, mutations, secretions, multisystemic, treatment.

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multisistémica que afecta tanto niños como adultos; actualmente es el trastorno genético recesivo que afecta con mayor frecuencia a la población caucásica y su incidencia es de 1 de cada 1800 a 25000 recién nacidos, esto dependiendo de la región o etnia de origen (1, 2). Este trastorno fue descrito como nueva entidad clínica desde el año 1936, posterior hacia 1946, se sospechó de su origen genético y finalmente en 1989, se publicó la identificación del gen, el cual se denominó Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR) (3). Las características de la población con fibrosis quística han cambiado dramáticamente con el paso de los años, previamente era reconocida como una enfermedad pediátrica con pobre pronóstico, por lo general menor a 5 años; sin embargo, tras los estudios y el progreso realizado en el diagnóstico, manejo y tratamiento de esta, la supervivencia ha alcanzado un aproximado de 40 años a nivel mundial y de hasta 53 años en las personas que habitan países desarrollados (3, 4, 5). El presente artículo tiene por objetivo realizar una revisión bibliográfica general

acerca del tema de fibrosis quística, incluyendo bases genéticas, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento; con el fin de facilitar su actualización en el gremio médico.

## Método

El artículo de revisión se elaboró mediante amplia consulta de múltiples fuentes bibliográficas, de las cuales se seleccionaron 20 por reunir los requisitos de contener información precisa y relevante del tema de fibrosis quística y estar publicadas en el periodo de años 2015-2020; se hallaron 14 referencias en el idioma inglés y 6 en español. Las bases de datos utilizadas fueron Up to date, Dynamed y PubMed; además, se consultó las últimas ediciones de los libros Principios de Medicina Interna de Harrison y Libro de Texto de Pediatría de Nelson. Los términos usados para la búsqueda de información fueron: fibrosis quística, enfermedades genéticas en pediatría y test del sudor.

## GENÉTICA

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva, es decir; requiere mutaciones patógenas en ambas copias del gen para expresar enfermedad clínica, y se produce tras la mutación de un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica la producción de una proteína denominada Regulador de Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (CFTR) por sus siglas en inglés (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator); esta proteína funciona como un canal para el paso del ión cloruro principalmente y se encuentra presente en múltiples epitelios (6, 7, 8).

Se han descubierto más de 2000 mutaciones del gen CFTR capaces de provocar patología y se diferencia entre ellas por cambios puntuales mínimos (4, 7). La primera mutación descrita,



a su vez la más frecuente, es F508del (la nomenclatura indica la omisión de un solo residuo fenilalanínico [F] en posición 508 del CFTR) y esta se observa aproximadamente en un 50% de los cromosomas estudiados; sin embargo, su frecuencia varía entre los distintos grupos étnicos, al igual que el resto de mutaciones (4, 7, 8).

Las mutaciones del gen CFTR pueden clasificarse en 6 grupos funcionales según su efecto a nivel de la proteína, clase I: ausencia de síntesis de CFTR, clase II: maduración defectuosa y degradación prematura de las proteínas (a este grupo pertenece la Phe508del); clase III: defecto en la apertura o regulación del canal, clase IV: conductancia defectuosa por el poro del conducto iónico, clase V: disminución del número de transcritos de CFTR por una anomalía de un promotor o empalme (síntesis de proteína reducida), clase VI: recambio acelerado desde la superficie celular (vida media reducida) (4, 7, 8). Las mutaciones de clase I, II y III se asocian con formas clínicas más severas como enfermedad pulmonar grave e insuficiencia pancreática y el resto de grupos están ligados a formas clínicas más leves, ya que los tipos IV, V y VI corresponden a un defecto parcial de la proteína CFTR (4, 7, 9).

## PATOGÉNESIS

El CFTR es una proteína integral de membrana que actúa como conducto, facilita específicamente el transporte de cloruro, a su vez bicarbonato, sodio y agua; lo cual permite la movilización y eliminación de productos exocritos (8). Los cambios generados por el mal funcionamiento del CFTR, dan lugar a la escasez de agua en las secreciones mucosas, por consiguiente, que sean más espesas; además, provocan falta de limpieza de las secreciones mucosas, contenido

elevado nivel de sal en el sudor junto a otras secreciones serosas y finalmente, infección crónica limitada al tracto respiratorio (1, 8).

El insuficiente o nulo funcionamiento de esta proteína provoca, por lo tanto, alteraciones en el transporte de los iones a nivel de todas las células donde se expresa; de tal manera que existen manifestaciones clínicas relevantes en el aparato respiratorio, sistema gastrointestinal, genitourinario y glándulas sudoríparas (4, 8).

En el caso de la vía aérea, la alteración del transporte iónico produce una deshidratación del líquido periciliar que transforma el moco en una secreción espesa y deshidratada, lo cual evita un correcto aclaramiento mucociliar (1, 4). Las secreciones mucosas, al ser retenidas obstruyen las vías respiratorias, comenzando por las de menor calibre, es decir los bronquiolos, esta corresponde a la primera anomalía fisiológica observable en el sistema respiratorio (1). Tanto la retención de moco como la falta de aclaramiento, favorecen la colonización bacteriana crónica progresiva, asociada a una respuesta inflamatoria neutrofílica alterada y mal regulada; ambos procesos, la infección y la inflamación crónica, producen un círculo vicioso de destrucción tisular (1, 4, 7).

Es posible que ocurran eventos fisiopatológicos similares de secreciones espesas, obstrucción y defectos en el aclaramiento (o mala digestión), que conllevan a la enfermedad del tracto gastrointestinal (incluyendo páncreas e hígado) y conductos deferentes (1, 8). Debido a que la función del conducto de las glándulas sudoríparas es absorber el cloruro en lugar de secretarlo y el sodio viaja con él, este sodio no se recupera del sudor primario a medida que se transporta a la superficie de la piel; por lo que los niveles de cloruro y sodio son consecuentemente elevados en sudor (1).



## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dado a la existencia de gran variedad de mutaciones genéticas que producen la FQ, en la literatura se describe manifestaciones multisistémicas causadas por cambios en el gen CFTR; sin embargo, se ha observado que afecta principalmente el sistema gastrointestinal y el respiratorio (3, 10).

### a. Tracto respiratorio:

La enfermedad pulmonar sigue siendo la principal causa de morbilidad en pacientes con FQ y las manifestaciones son amplias, incluyen desde lactantes asintomáticos hasta pacientes con síntomas y signos como tos persistente, alteración de las pruebas de función pulmonar que traducen enfermedad obstructiva en fases tempranas y un patrón mixto obstructivo y restrictivo en fases avanzadas de la enfermedad (4, 10).

El aumento de viscosidad del moco produce la colonización de distintos agentes bacterianos tales como: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* sp, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus* sp, entre otros; en la mayoría de los pacientes esta colonización es polimicrobiana, incluyendo otros microorganismos como hongos o bacterias atípicas. En la infancia, el patógeno que produce con mayor frecuencia la colonización patógena es el *Staphylococcus aureus*, posteriormente conforme el paciente se hace mayor aumenta la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, el cual es el microorganismo más frecuentemente aislado en la edad adulta (9). Como consecuencia de las condiciones en el epitelio pulmonar, la *Pseudomonas aeruginosa* puede generar cambios fenotípicos comunes como la hipoxia local y puede producir grandes colonias

bacterianas conocidas como biofilms, donde las bacterias se mantienen inactivas, siendo complicada su eliminación (7, 9).

Las exacerbaciones se presentan por cambios en el patrón usual respiratorio, caracterizado por aumento de tos, dificultad respiratoria, disnea, taquipnea, malestar general, anorexia, aumento de la producción de esputo y cambios en las características de las secreciones; por otro lado las infecciones recurrentes causan lesión a las paredes bronquiales con la consecuente evolución a bronquiectasias y fibrosis, por lo tanto, con cada exacerbación respiratoria se disminuye la función pulmonar (9, 10). Otras complicaciones respiratorias que pueden presentar los pacientes con fibrosis quística incluyen: hemoptisis, neumotórax espontáneo, aspergilosis broncopulmonar alérgica e hipertensión pulmonar (11); además, a nivel de vía aérea superior se pueden observar manifestaciones nasosinusales, como aparición de pólipos nasales, obstrucción nasal, mucocele, otitis media y rinosinusitis crónica (4, 9, 10).

### b. Páncreas:

Se puede alterar de diferentes formas. En los casos más graves, la afectación del páncreas inicia entre las semanas 28 y 32 de gestación por medio del impacto en el desarrollo acinar, conforme pasan los años la destrucción pancreática avanza hasta transformar los acinos en tejido fibroso, cambiando la estructura normal pancreática, lo que provoca deterioro en la producción de enzimas digestivas, manifestado por medio de malabsorción de grasas, proteínas y vitaminas liposolubles A, D, E, K (8, 12). La insuficiencia pancreática exocrina está presente desde el nacimiento en dos tercios de los pacientes y otro porcentaje la desarrolla durante la infancia (10).



Entre las manifestaciones clínicas más comunes se encuentran aquellas causadas por la absorción insuficiente de macro y micronutrientes, por lo tanto, retraso del crecimiento, desnutrición y también se expresan deficiencias de vitaminas liposolubles como coagulopatía o raquitismo; la pancreatitis se desarrolla en aproximadamente 10% de la población con fibrosis quística (10, 13).

Las secreciones espesas disminuyen su flujo produciendo obstrucción de la luz pancreática lo cual interfiere con la adecuada secreción de enzimas, asociado a lisis celular con la consecuente insuficiencia del órgano (14). Así mismo, los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina pueden desarrollar disfunción endocrina debido a la destrucción de islotes pancreáticos que conlleva a intolerancia a la glucosa y diabetes relacionada con la fibrosis quística; hasta un 50% de la población adulta afectada por esta enfermedad, desarrollan este tipo de diabetes (10, 14).

### c. Tracto gastrointestinal:

El Íleo meconial, se debe a la pérdida de fluidez del meconio, el cual se ha observado en aproximadamente 10% de los neonatos (10). La obstrucción intestinal distal puede aparecer en niños y adultos, tiene una prevalencia de hasta 15% y es más frecuente en pacientes con mutaciones más severas de la enfermedad, esta complicación se observa por obstrucción parcial o total, de la luz intestinal en el íleon terminal o el colon proximal por material intestinal espeso (10, 12).

La enfermedad hepatobiliar se puede manifestar por medio de alteraciones en las pruebas de función hepática, hepatomegalia, esteatosis,

hasta cirrosis, hipertensión portal y sangrado digestivo por várices (10). Se ha estudiado sobre la pérdida de ácidos biliares por las heces, por lo cual podría existir también colelitiasis a causa de producción de bilis litogénica.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico resulta ser más frecuente en pacientes con fibrosis quística, con una prevalencia entre 35-80% (12). Varios mecanismos contribuyen al reflujo gástrico en pacientes con fibrosis quística, entre los cuales se encuentra: relajación del esfínter esofágico inferior, aumento de la presión intraabdominal por tos crónica, incremento de la acidez gástrica, retraso en el vaciamiento gástrico, entre otros (14).

Otras complicaciones menos frecuentes incluyen el prolapso rectal, estreñimiento, la intususcepción intestinal, patología apendicular, enfermedad inflamatoria intestinal, prevalencia aumentada de colonización crónica por *Clostridium difficile* y mayor riesgo de cáncer en el tracto gastrointestinal (12, 14). El estreñimiento y el prolapso rectal se observa en la actualidad sobre todo cuando existe un tratamiento enzimático inadecuado (1, 10).

### d. Sistema genitourinario

Existe fallo en el desarrollo del conducto de Wolff o conducto mesonéfrico durante la embriogénesis, causando defectos en el transporte de espermatozoides por ausencia del conducto deferente, por lo que se observa esterilidad en los hombres, sin embargo, la espermatogénesis y función sexual se encuentran conservadas (1, 10). La fertilidad en mujeres se encuentra disminuida, en especial en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, desnutrición y producción de moco cervical más viscoso. Además, se ha



observado incontinencia urinaria en niños y adolescentes en un 18-47%, probablemente por causa de sintomatología respiratoria como la tos (1).

### e. Sistema óseo

Múltiples factores contribuyen a la afectación ósea, entre los cuales se encuentra la malabsorción de vitaminas y minerales esenciales, enfermedad hepatobiliar, enfermedad pulmonar avanzada, desnutrición, deficiente actividad física, hipogonadismo y uso crónico de esteroides (13). La densidad ósea se ve disminuida en un 30% en todos los pacientes con fibrosis quística y hasta un 75% en pacientes de edad adulta, por esta razón estos pacientes presentan mayor riesgo de deformidades osteomusculares, fracturas óseas y cifosis (10).

### Diagnóstico

Durante los últimos años, el tamizaje neonatal ha detectado a la mayoría de los pacientes diagnosticados con FQ; sin embargo, cada caso amerita la confirmación con el análisis de ADN de la mutación de CFTR y las mediciones de electrolitos en el sudor como pruebas cardinales del diagnóstico (4, 8).

Los criterios diagnósticos para la FQ son los siguientes: síntomas y signos típicos de fibrosis quística, exámenes positivos en el cribado neonatal, historia de FQ en hermanos, dos concentraciones de cloruro en sudor mayor o igual a 60 mmol/L obtenidas en días separados, identificación de dos mutaciones de la proteína CFTR causantes de FQ y divergencia anormal del potencial nasal (1, 10).

El cribado neonatal se inicia entre el tercer y séptimo día desde el nacimiento, se utiliza la

medición de tripsinógeno inmunoreactivo (IRT), el cual es un precursor de la enzima tripsina y se encuentra generalmente en todos los recién nacidos en pequeñas cantidades; sin embargo, los pacientes con FQ presentan niveles elevados de este (2, 5). El tripsinógeno inmunoreactivo es la prueba inicial en la mayoría de los protocolos, en caso de que esta resulte positiva, se realiza otra prueba de tripsinógeno inmunoreactivo o un análisis de ADN; para esto existen diversos protocolos, entre los cuales se encuentran IRT+IRT, IRT+ADN, IRT+IRT+ADN. (5, 10).

Como ya se mencionó antes, si el paciente resulta con IRT elevada, se procede a realizar el análisis de ADN, para lo cual existen los siguientes resultados (2):

- Hallazgo de dos mutaciones, en este caso se realiza un estudio de segregación del ADN para valorar si cada mutación es procedente de uno de los padres del paciente, además se realiza la prueba del sudor.
- Existencia de una sola mutación, se procede a realizar la prueba del sudor. Esta prueba puede resultar incierta, para lo cual se debe ampliar el estudio genético con el fin de buscar una segunda mutación; también podría resultar negativa, si fuese así el paciente sería portador de la enfermedad.
- No se hallan mutaciones y presentan pruebas de sudor normales, se traduce como un falso positivo del examen.
- Pacientes que solo mostraron una mutación en el estudio genético y valores intermedios de la prueba del sudor los que presentan una mutación en cada alelo, pero solo uno es causante de la enfermedad y además, presentan valores de la prueba del sudor normales, se incluyen en un



grupo por aparte al cual se le conoce como dos términos, sin embargo, resultan ser equivalentes entre ellos: diagnóstico no concluyente de pacientes con examen positivo por fibrosis quística (siglas en inglés: CFSPID) utilizado en varios países y el Síndrome metabólico relacionado con CFTR (siglas en inglés: CRMS) término utilizado en Estados Unidos (5, 10). Los pacientes categorizados en este grupo deben ser seguidos de forma regular, puesto que en un futuro podrían desarrollar la enfermedad.

La prueba del sudor corresponde a su recolección, mediante estimulación de la iontoforesis con pilocarpina, posteriormente se realiza una medición de cloruro en la muestra; la clasificación es la siguiente: si el valor es <30 mmol/L la prueba es normal, si es de 30-59 mmol/L es intermedia, en este caso se debe repetir la prueba dos semanas después, si es mayor o igual a 60 mmol/L la prueba es positiva (2, 5, 10, 15). Se debe realizar antes de las dos semanas de nacido el paciente y cuando él pese más de 2 kg (2, 5, 10, 15). Esta prueba tiene una sensibilidad del 90-99%, si se realiza de forma adecuada, además posee un alto nivel de especificidad, lo que convierte este examen en el gold standard para el diagnóstico de la FQ (5, 15).

Otras pruebas que podrían ser útiles en pacientes con un diagnóstico no definitivo son la diferencia de potencial nasal, análisis de ADN extendido, medición de la función pancreática mediante la elastasa fecal, valores vitamínicos, porcentaje de grasa en heces, pruebas de función pulmonar, entre otros (10).

## TRATAMIENTO

El tratamiento va dirigido a los múltiples órganos y sistemas que se ven afectados por esta enfermedad; además, es indispensable

que los pacientes estén a cargo de un equipo multidisciplinario (6, 16). Se aborda el tema de tratamiento en dos puntos relevantes: el tratamiento respiratorio y el tratamiento nutricional; los cuales son clave para la disminución de la morbilidad en estos pacientes.

### a. Tratamiento Respiratorio

#### a. a Técnicas que promueven el aclaramiento mucociliar:

Tiene dos pilares fundamentales, los cuales son: medios físicos para ayudar a la eliminación de secreciones y medicamentos inhalados para disminuir la viscosidad de las secreciones respiratorias (11). Dentro de los medios físicos se encuentra la fisioterapia respiratoria, la cual es una medida que se debe adoptar incluso en pacientes asintomáticos, tiene como objetivo eliminar las secreciones espesas de las vías respiratorias, para mantener la función pulmonar y disminuir el riesgo de infecciones (4, 9, 16). Adicionalmente, se recomienda realizar actividad física regularmente ya que promueve la eliminación de secreciones de las vías respiratorias, además de los beneficios ya conocidos del ejercicio regular (4, 6, 11, 16).

Los agentes inhalados que facilitan la eliminación de secreciones son DNasa, solución hipertónica y manitol. La DNasa es una enzima que degrada las cadenas de ADN liberado por la degranulación de los neutrófilos, ha demostrado mejoría en la función pulmonar y disminución de las exacerbaciones pulmonares, su uso se recomienda en pacientes mayores de 6 años con enfermedad moderada a grave (4, 6, 9, 16). La solución salina hipertónica actúa como agente osmótico, no se recomienda su uso en menores de 6 años (2, 6, 9, 11). El manitol tiene el mismo



principio que la solución salina hipertónica, al ser un agente osmótico, es el tratamiento de segunda línea, después de DNasa y solución hipertónica; en el 2019 la FDA aprobó su uso, pero solamente para pacientes adultos con FQ (11).

#### **a. b Terapia broncodilatadora:**

Además del patrón obstructivo, algunos pacientes con FQ presentan hiperreactividad bronquial (11, 16). Por esta razón, se recomienda administrar agonistas beta adrenérgicos de acción corta en las siguientes situaciones (11):

- Inmediatamente antes de las sesiones de fisioterapia respiratoria y ejercicio, para facilitar la depuración de las secreciones.
- Inmediatamente antes de la administración de cualquier medicamento inhalado (solución salina, antibióticos), con el fin de evitar la broncoconstricción generada por estos medicamentos, así como mejorar su distribución y penetración de en la vía aérea.
- Como tratamiento para sialivio en pacientes con hiperreactividad bronquial.

#### **a. c Terapia anti inflamatoria:**

En la FQ existe una inflamación neutrofílica intensa, esto junto a los procesos infecciosos generan destrucción pulmonar (11, 16), por lo que se han descrito medicamentos antiinflamatorios como parte de su tratamiento. Los corticoides inhalados únicamente se recomiendan en pacientes con evidencia de hiperreactividad bronquial, ya que la información de su beneficio es insuficiente (4, 11, 16), el uso agudo de corticoides sistémicos tiene evidencia

limitada en estos pacientes, sin embargo algunos centros recomiendan un curso breve de esteroides, solamente en pacientes que tengan síntomas similares al asma (16, 17), el uso crónico de esteroides no está indicado, excepto en pacientes con diagnóstico de asma o aspergilosis broncopulmonar alérgica (9, 11). Se sugiere el uso de ibuprofeno a dosis altas, ya que mejora la función pulmonar y disminuye las exacerbaciones, su indicación es en pacientes entre los 6-17 años con una adecuada función pulmonar. (4, 9, 11).

Con respecto a los macrólidos, su efecto en pacientes con FQ es antiinflamatorio y no antibiótico, su beneficio radica en mejorar la función pulmonar y disminuir las exacerbaciones (6, 9, 11). Los macrólidos per se no tienen efecto bactericida sobre *Pseudomonas aeruginosa*; sin embargo, azitromicina ha sido ampliamente estudiado para pacientes con fibrosis quística, ya que tiene un efecto inmunomodulador al reducir la producción de citoquinas proinflamatorias, atenuar los factores de virulencia como la producción de biofilms, además de disminuir la adhesión y migración de neutrófilos (2, 4, 16).

#### **a. d Tratamiento de las infecciones respiratorias:**

La infección bacteriana crónica de la vía aérea es la principal causa de deterioro de la función pulmonar y aumento de la morbimortalidad en los pacientes con FQ (6, 17). Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento oportuno e intensivo de las primeras infecciones y la mejora en los regímenes de tratamiento crónico o de las reagudizaciones, han generado un aumento en la supervivencia y disminución de la morbilidad en pacientes con FQ (4). Con respecto a las vías de administración, la vía oral se prefiere



para exacerbaciones leves o moderadas; los medicamentos intravenosos se indican cuando hay exacerbaciones graves, fallo o resistencia en el tratamiento oral durante una exacerbación y alergia o intolerancia a los medicamentos orales, mientras que la vía inhalada se usa sobre todo como tratamiento crónico (4, 17).

El tratamiento de las infecciones se divide en el tratamiento de las exacerbaciones y el tratamiento crónico.

### TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS EXACERBACIONES:

El tratamiento de las exacerbaciones se debe basar en su severidad, los resultados del cultivo y la prueba de sensibilidad antibiótica previa o actual, además de tener en cuenta la respuesta al tratamiento en ocasiones anteriores (6, 9). Se recomienda el uso de terapia combinada para evitar la aparición de resistencia y beneficiarse del efecto sinérgico de la terapia dual (4). El régimen de tratamiento puede ser ambulatorio o domiciliario, dependiendo de la condición del paciente y de sus comorbilidades, la duración habitual es de 14 a 21 días (4, 9, 16). En este apartado se hace referencia a las dos bacterias más frecuentes en infecciones asociadas a FQ.

#### Exacerbaciones leves:

- *Staphylococcus aureus metilino* sensible: trimetoprim sulfametoxazol, amoxicilina más ácido clavulánico (2, 9, 17).
- *Staphylococcus aureus metilino resistente*: trimetoprim sulfametoxazol o linezolid (2, 6).
- *Pseudomonas aeruginosa*: ciprofloxacino o levofloxacino más el antibiótico inhalado de uso

habitual; colistina, tobramicina o aztreonam (2, 9, 17).

#### Exacerbaciones graves:

- *Staphylococcus aureus metilino* sensible: cefazolina o cloxacilina (6, 17).
- *Staphylococcus aureus metilino resistente*: linezolid, vancomicina (2, 6, 9, 17).
- *Pseudomonas aeruginosa*: una beta lactámico (piperacilina-tazobactam, ticarcilina-clavulonato, cefepima, ceftazidima, imipenem, meropenem) más fluoroquinolona (levofloxacino o ciprofloxacino) o aminoglucósido (tobramicina o amikacina) (6, 9, 17).

Se recomienda tomar una nueva muestra para cultivo de secreción respiratoria, una semana después de concluido el tratamiento, esto para determinar si se logró erradicar la bacteria o si es necesario la continuación de un tratamiento erradicador (2, 17).

### TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA:

La prevalencia de infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* es elevada en los pacientes con FQ, el objetivo es disminuir lo más posible el número de colonias y no negativizar los cultivos, con esto se evita el deterioro de la función pulmonar y las exacerbaciones (6, 16). Los antibióticos inhalados han facilitado el tratamiento crónico y los más usados son la tobramicina, colistina y aztreonam lisina, se recomienda usar regímenes continuos intercalando los antibióticos sobre todo en pacientes con exacerbaciones frecuentes y deterioro de la función pulmonar y, recordando siempre el uso de beta adrenérgicos de acción



corta para evitar el broncoespasmo (6, 16, 18).

## PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES

La inmunización es fundamental en los pacientes con FQ, se recomienda la vacunación anual contra la influenza estacional a partir de los 6 meses de edad, también se recomienda la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae*, la 13 valente hasta los dos años y la 23 valente después de los 2 años de edad, aunque la infección por este agente es poco frecuente en estos pacientes, el beneficio es mayor que el riesgo (11, 18). Además, se debe de extremar medidas de prevención de infecciones como el distanciamiento en áreas comunes, el uso de cubrebocas en ambientes hospitalarios y una adecuada higiene de manos (18). No se recomienda el uso de tratamiento antibiótico profiláctico ni tratamiento crónico vía oral (16, 18).

### a. e Moduladores CFTR:

Este tratamiento está dirigido a mejorar la producción, procesamiento intracelular y función de la proteína CFTR; estudios han evidenciado que estos medicamentos mejoran el VEF<sub>1</sub>, disminuyen los síntomas y las exacerbaciones pulmonares (2, 9, 19). Dependiendo del tipo de fármaco, pueden ser correctores o potenciadores de la proteína, de ahí la importancia del estudio genético para valorar si son candidatos al tratamiento con moduladores del CFTR (19).

Los medicamentos moduladores del CFTR descubiertos hasta ahora son el ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor y elexacaftor, los mismos se usan en monoterapia o combinados y, su uso depende del tipo de mutación que posee el paciente.

### b. Tratamiento Nutricional

Se ha demostrado que existe una relación proporcional entre el índice de masa corporal (IMC) y el VEF<sub>1</sub> (6, 13), por lo tanto, es importante mantener un adecuado estado nutricional, el cual se debe vigilar en todas las visitas médicas de control. La meta del tratamiento nutricional es mantener un IMC sobre el percentil 50 en pacientes pediátricos mayores de 2 años, en niños menores de dos años se utiliza gráficas de peso/talla, en mujeres adultas un IMC sobre 22 kg/m<sup>2</sup> y hombres adultos sobre 23 kg/m<sup>2</sup> (6, 12, 13).

Para alcanzar las metas de peso y talla en los pacientes con FQ, se recomienda un régimen con 150% de calorías que ocuparía una persona sana de la misma edad, la distribución de estas calorías debe ser 20% proteínas, 40-45% carbohidratos y 35-40% grasas (6, 12, 13). La recomendación de lactancia materna exclusiva es la misma que para pacientes sin enfermedad, hasta los 6 meses, la lactancia materna se ha asociado con mejor función pulmonar y menos exacerbaciones (13).

La terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas se inicia en pacientes con alta sospecha de insuficiencia pancreática o con diagnóstico confirmado (20). La dosificación de enzimas pancreáticas varía según la cantidad de grasas consumidas por comida o diariamente, el aspecto de las heces y el estado nutricional del paciente (6). No se debe de exceder la dosificación enzimática a 2500 U/kg por comida o 1000 U/kg por día, dado el riesgo de desarrollar colopatía fibrosante (6, 13, 20).

Los suplementos de vitaminas liposolubles se deben iniciar tan pronto como se diagnostique la FQ, aún en pacientes asintomáticos o con



suficiencia pancreática. La vitamina A rara vez es insuficiente en pacientes con FQ; sin embargo, se debe prestar especial atención a la toxicidad que puede provocar la suplementación de dicha vitamina (13). Con respecto a la vitamina D, su deficiencia es frecuente en estos pacientes y contribuye al empeoramiento de la salud ósea, asociado a la malabsorción de minerales como el calcio y magnesio (12, 13, 20). La vitamina E neutraliza los radicales libres de oxígeno, se cree que la deficiencia puede promover el estado inflamatorio y el empeoramiento de la enfermedad pulmonar en pacientes con fibrosis quística (12, 13). La deficiencia de vitamina K es frecuente en pacientes con fibrosis quística, en más del 50% de los casos (12), esta provoca alteraciones de la coagulación y empeora la enfermedad ósea (13); esta deficiencia no es solamente provocada por la malabsorción de grasas, sino también por el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino, el uso constante de antibióticos, la enfermedad hepática y resecciones de intestino.

## CONCLUSIONES

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética autosómica recesiva que afecta con mayor frecuencia a la población caucásica, previamente era reconocida como una patología pediátrica de pobre pronóstico, sin embargo, gracias a los avances realizados en el diagnóstico y tratamiento, la supervivencia se ha mostrado en aumento con el paso de los años.

El CFTR es la proteína mutada en esta enfermedad, ella está presente en muchos órganos, esto convierte a la FQ en una enfermedad multisistémica, donde las manifestaciones clínicas mayores se observan

en tracto respiratorio y gastrointestinal. El cuadro clínico respiratorio puede ir desde lactantes asintomáticos hasta pacientes con patrones pulmonares obstructivos o restrictivos en fases avanzadas, además, se encuentra la colonización bacteriana crónica característica asociada a inflamación, estas últimas conducen a un proceso de destrucción tisular progresiva, lo cual convierte la enfermedad pulmonar en la principal causa de morbilidad en pacientes con FQ. Con respecto al tracto gastrointestinal, la insuficiencia pancreática genera desnutrición, deficiencias vitamínicas y retraso del crecimiento y desarrollo; por otro lado, se describe íleo meconial en recién nacidos, obstrucción intestinal, enfermedad hepato biliar y otras menos frecuentes. Existen manifestaciones clínicas en otros sistemas, además, por ejemplo, infertilidad, disminución de densidad ósea y algunas secundarias a los cuadros clínicos antes mencionados, tal como incontinencia urinaria por tos crónica.

Para la mejoría de la supervivencia, han sido fundamentales los avances realizados en el diagnóstico, lo cual ha ocurrido principalmente tras la sospecha de fibrosis quística por medio del tamizaje neonatal, donde se realiza la medición de tripsinógeno inmunoreactivo. Esta prueba actualmente ha conducido al diagnóstico de la mayoría de los pacientes con FQ; sin embargo, cabe aclarar que una prueba positiva de tripsinógeno inmunoreactivo, debe confirmarse con análisis de ADN para detectar las mutaciones correspondientes y debe realizarse el test de sudor.

Finalmente, el tratamiento y sus nuevos descubrimientos de igual manera han sido esenciales para prolongar la vida de los pacientes. Este se basa en establecer un



abordaje multidisciplinario, empezando por los dos factores que generan disminución en la morbimortalidad: tratamiento respiratorio y tratamiento nutricional. El tratamiento respiratorio incluye medios físicos para ayudar a la eliminación de secreciones, medicamentos inhalados para disminuir la viscosidad de las secreciones respiratorias, además se requieren

broncodilatadores, antiinflamatorios, terapia antibiótica para exacerbaciones e infección crónica, también se describe el uso de moduladores CTFR. La terapia gastrointestinal radica en el reemplazo de enzimas pancreáticas y el uso de suplementos de vitaminas liposolubles.

## REFERENCIAS

1. Egan, M. E., Schechter, M. S., Voynow, J. A. Cystic Fibrosis. En: Kliegman, R. M., St. Geme, J. Nelson Textbook of Pediatrics. Edición 21. Elsevier Health Sciences; 2019 [consultado 2 abril 2020]; pp. 9016-9065
2. Gartner, S., Mondéjar-López, P., Asensio de la Cruz, O., Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. Anales de Pediatría. 2019 [consultado 15 abril 2020]; 90(4): 251.e1-251.e10. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403318305393>
3. C. Férec V. Scotet. Genetics of cystic fibrosis: Basics. Archives de Pédiatrie. 2020 [consultado 2 abril 2020]; 27(1): e54-e57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0929693X20300439>
4. Ruíz de Valbuena, M. Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. Pediatría Integral. 2016 [consultado 8 abril 2020]; XX (2): 119-127. Disponible en: [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx02/05/n2-119-127\\_MartaRuiz.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx02/05/n2-119-127_MartaRuiz.pdf)
5. Wiencek, J. R., Lo, S. F. Advances in the diagnostic and management of Cystic Fibrosis en the Genomic Era. Clinical Chemistry. 2018 [consultado 4 abril 2020]; (64)6: 898-908. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29436379/>
6. Fielbaum, O. Manejo actual de la Fibrosis Quística. Rev. Med. Clin. Condes. 2017 [consultado 6 abril 2020]; 28(1): 60-71. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864017300159>
7. Katkin, J. O. Cystic fibrosis: Genetics and pathogenesis. UpToDate [Internet]. 2020 [consultado 15 abril 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-genetics-and-pathogenesis>



8. Sorscher, E. Cystic Fibrosis. En: Jameson, J. L., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., Loscalzo, J. Harrison's Principles of Internal Medicine. Edición 20. New York: McGraw Hill; 2020 [consultado 2 abril 2020]; pp. 1986-1989
9. Mendoza Chávez, M.M. Manifestaciones respiratorias en la Fibrosis Quística. *Adolescere*, 2018; 6(3): 51.e1-52. e8. Disponible en: <https://www.adolescenciasema.org/ficheros/REVISTA%20ADOLESCERE/vol6num3-2018/52.e1-52.e8-manifestaciones%20respiratorias%20fibrosis%20quistica.pdf>
10. Katkin, J. P. Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2020 [consultado 15 abril 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
11. Simon, R. H. Cystic fibrosis: Overview of the treatment of lung disease. UpToDate [Internet]. 2020 [consultado 15 abril 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-the-treatment-of-lung-disease>
12. Contreras Bolívar, V., Oliveira Fuster, C., Blasco Alonso, J., Oliveira Fuster, G. Actualización en nutrición en la fibrosis quística. *Nutrición Clínica en Medicina*. 2019 [consultado 25 abril 2020]; 13(1): 19-44. Disponible en: <http://www.aulamedica.es/nutricionclinicamedicina/pdf/5071.pdf>
13. Baker, R. D., Baker, S. S. Cystic fibrosis: Nutricional issues. UpToDate [Internet]. 2020 [consultado 22 abril 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-nutritional-issues>
14. Sabharwal, S., Schwarzenberg, S. J. Cystic fibrosis: Overview of gastrointestinal disease. UpToDate [Internet]. 2020 [consultado 20 abril 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-gastrointestinal-disease>
15. Cystic fibrosis sweat test. DynaMed [Internet]. 2019 [consultado 30 abril 2020]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/lab-monograph/cystic-fibrosis-sweat-test>
16. Pizarro, M. E., Espinoza-Palma, T. Tratamiento de la Fibrosis Quística: pasado y presente. *Neumología Pediátrica*. 2016 [consultado 22 abril 2020]; 11(1): 38-43. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/07/tratamiento-fq.pdf>
17. Simon, R. H. Cystic fibrosis: Treatment of acute pulmonary exacerbations. UpToDate [Internet]. 2020 [consultado 02 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-of-acute-pulmonary-exacerbations>



18. Simon, R. H. Cystic fibrosis: Antibiotic therapy for chronic pulmonary infection. UpToDate [Internet]. 2020 [consultado 02 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-antibiotic-therapy-for-chronic-pulmonary-infection> [Accesado 08 enero 2020]
19. Simon, R. H. Cystic fibrosis: Treatment with CFTR modulators. UpToDate [Internet]. 2020 [consultado 02 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-with-cftr-modulators>
20. Katkin, J. P., Baker, R. D., Baker, S. S. Cystic fibrosis: Assessment and management of pancreatic insufficiency. UpToDate [Internet]. 2020 [consultado 02 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-assessment-and-management-of-pancreatic-insufficiency> [Accesado 05 junio 2019]



# Nanopartículas y antibióticos: respuesta a la resistencia global bacteriana

## Nanoparticles and antibiotics: response to the bacterial global resistance

Pág. 34,43

Recibido: 17-07-2020

Aceptado: 11-09-2020

Dr. César Barrantes Murillo<sup>1</sup>  
Dr. Gustavo Ortega Oviedo<sup>2</sup>

---

1,2. Estudiantes de la Facultad de Farmacia, Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica.

### RESUMEN

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en una de las mayores problemáticas en tema de salud pública. Su consumo excesivo y venta sin control son las causas principales de la aparición de microorganismos multirresistentes. Por esta razón, la ciencia está innovando en la búsqueda de soluciones que permitan hacer frente a un futuro con antibióticos sin funcionalidad.

Es en este punto donde la nanociencia ha evolucionado a grandes pasos, desarrollando nanopartículas con características fisicoquímicas y farmacocinéticas únicas, con efectos antibacterianos que prometen superar los distintos mecanismos de resistencia y posicionarse como una alternativa viable contra dicha problemática global.

**PALABRAS CLAVE:**

Antibióticos, multirresistentes, nanociencia, nanopartículas.

### ABSTRACT

Resistance to antibiotics has become one of the biggest problems in public health. The excessive consumption and uncontrolled sale are the main causes of the appearance of multiresistant microorganisms. For this reason, science is innovating in the search for solutions that allow us to face a future with antibiotics without functionality. It is at this point that nanoscience has evolved at great steps, developing nanoparticles with unique physicochemical and pharmacokinetic characteristics, with antibacterial effects that promise to overcome the different resistance mechanisms and position themselves as a viable alternative against this



global problem.

## KEYWORDS:

Antibiotics, multiresistant, nanoscience, nanoparticles.

## INTRODUCCIÓN

Los antibióticos pueden catalogarse como uno de los avances de la medicina moderna más importantes. Lo anterior es respaldado por los autores Medina & Pieper quienes enfatizan en su escrito que estos han salvado millones de vidas desde su descubrimiento, no solo por el tratamiento de infecciones bacterianas, sino también por su acción preventiva en aquellos pacientes con mayor susceptibilidad, como por ejemplo los que se asocian a patologías como el cáncer, asma, hipersensibilidad, o bien, involucrados en procesos quirúrgicos importantes como trasplantes.

La población humana se encuentra desde hace algunas décadas en la “era de los antibióticos”; lo cual ha propiciado que se transmita la idea en la población de que este tipo de fármacos son una solución eficaz y perpetua contra las infecciones bacterianas.

Desafortunadamente, aunque la aseveración anterior representa el escenario ideal, actualmente no es más que un planteamiento utópico. Esto porque los avances, descubrimientos y desarrollo en materia de antibióticos, ha ido de la mano con su resistencia, lo cual potencialmente podría llegar a marcar el fin de la “era de los antibióticos” antes mencionada (Fariña, 2016).

Ángles (2018) afirma que “La resistencia a los antimicrobianos actualmente es una de

las mayores amenazas para la salud pública mundial, si no se toma medidas urgentes se llegará a la denominada “era post antibiótica”, donde ningún antibiótico tendría efectividad en el tratamiento y las infecciones serían mortales, sumado a esto la facilidad de desplazamiento de las personas, tanto en el ámbito nacional e internacional, agrava el problema debido a la diseminación de gérmenes resistentes” (p.4). Cabe destacar que la comunidad médico-científica ha alcanzado el consenso de que el momento para plantear respuestas a esta problemática ha llegado.

Aunque, gran parte de las soluciones planteadas se enfoca en racionar el uso de estos fármacos, con el objetivo de evitar el escenario anteriormente señalado, hay otras que focalizan sus esfuerzos en el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas, que presenten una susceptibilidad inferior a la resistencia con respecto a las tecnologías actuales, como es el caso de los nanoantibióticos.

El presente artículo tiene como objetivo profundizar en el fundamento, características principales, tipos, ventajas y desventajas de las nanopartículas con función antibiótica; recopilando los avances científicos más importantes en el área y con ello emitir un criterio acerca del verdadero potencial detrás de esta tecnología innovadora, como herramienta de control sobre la amenaza de los microorganismos multiresistentes.

## NANOMATERIALES

La Comisión Europea (2012) define nanociencia como aquella que se orienta al estudio de los materiales a un nivel atómico, molecular y macromolecular, en donde se obtiene



propiedades fisicoquímicas y biológicas únicas, especialmente en cuanto al área superficial, reactividad y biocompatibilidad se refiere.

A partir de esta rama de estudio, se han desarrollado y caracterizado estructuras y dispositivos mediante su manipulación, dentro de la escala nanométrica, lo cual se ha denominado nanotecnología, haciendo énfasis al manejo de materiales en la escala de 0-100 nm (Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología, 2009).

Disminuyendo el tamaño de partícula a ese nivel, se obtiene características fisicoquímicas y biológicas de alto potencial a nivel biomédico, tomando en cuenta desde un punto de vista clínico, facilidades para atravesar membranas fisiológicas, sistemas de liberación de fármacos, efectos más localizados, entre otras aplicaciones que se mencionarán más adelante.

Por otro lado, se deriva de la definición anterior la mención de materiales, estructuras y sistemas manipulados en la escala nano, a lo cual múltiples autores han denominado nanomateriales o nanosistemas.

Como complemento a lo anterior, la Comisión Europea (2012), se refiere a una categorización de nanomateriales según cuántas dimensiones posea en la escala nanométrica que es importante conocer. Si se tiene que únicamente una dimensión es inferior a los 100 nm, se hace alusión a materiales como recubrimientos o films finos. Por el contrario, si posee 2 dimensiones inferiores a los 100 nm, los exponentes más importantes son los nanotubos. En este artículo, la clasificación de mayor interés es la que contempla las 3 dimensiones cartesianas por debajo de los 100 nm, ya que aquí se encuentra las nanopartículas, las cuales serán abreviadas como NPs.

Barhoum, Chan, Dufresne, Dunquah y Jeevanandam, (2018), proponen una categorización de los nanomateriales sin tomar en cuenta sus dimensiones. Barhoum et al. (2018) establecen 4 tipos de nanosistemas. La primera son los nanomateriales a base de carbono, tales como fullerenes, los nanotubos de carbono y el grafeno. La segunda son los nanomateriales inorgánicos, como lo son las nanopartículas metálicas tales como la plata o el oro, o bien a base de óxidos como el óxido de zinc. La tercera se refiere a nanomateriales orgánicos, como lo son los dendrímeros, las micelas, los liposomas y las nanopartículas poliméricas y, por último, la cuarta se refiere a nanomateriales a base de compuestos, donde se encuentran nanoestructuras muy complejas o mezclas de NPs con sólidos de mayor tamaño.

Para el presente artículo, las nanopartículas metálicas, de óxidos metálicos y poliméricos presentan la mayor importancia debido a su extensa utilización a nivel biomédico.

## **NANOPARTÍCULAS Y SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA**

Visto a nivel terapéutico, al tener un tamaño tan pequeño, algunas propiedades farmacocinéticas y fisiológicas, como el área superficial, la reactividad, la mayor facilidad de penetrar barreras anatómicas, así como su biocompatibilidad, representan características prometedoras de aplicación a nivel clínico, cuyo aprovechamiento y desarrollo según la Comisión Europea (2012), da origen al término nanomedicina, que a su vez es definida por la ESF (European Science Foundation) (2005), como el uso de herramientas con un tamaño nano, que tiene como objetivo la búsqueda de mejoras en la calidad de vida a un nivel sanitario, incluyendo su participación en el diagnóstico, prevención y tratamiento de patologías.



Es por esto por lo que, a nivel clínico y farmacológico, el uso de nanopartículas representa una estrategia de tratamiento innovadora y de mayor eficacia que otros métodos convencionales. Por ejemplo, Caponetti et al (2019), se refiere al diseño de NPs con fluorescencia por medio de la incorporación de fluoróforos en su interior, dando mejoras en las imágenes de RMN.

Por otro lado, Carolyn, D'Almeida y Bradley (2014), resaltan el uso de NPs en la hipertermia, aprovechando NPs magnéticas y campos magnéticos externos, cuya aplicación es prometedora para el tratamiento de tumores malignos.

Sin embargo, el uso de NPs para sistemas de liberación de fármacos, incluyendo los antibióticos y, como agentes antimicrobianos en sí, son los dos parámetros de mayor relevancia, debido a lo que representa como posible solución a la resistencia bacteriana, a lo cual se le dará énfasis en el presente artículo.

### ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LAS NPs

En apartados anteriores, se habló de diversas clasificaciones de NPs, ya sea con base en sus dimensiones o en su estructura química. En este caso, Lakshminarayanan, Ye, Young, Li, y Loh, (2018) establecen una clasificación para las nanopartículas con actividad antimicrobiana, separándolas en dos: metálicas y no metálicas. Dentro de las nanopartículas metálicas, destaca el uso de elementos como plata, oro y cobre para su síntesis, mientras que para las no metálicas las poliméricas y las lipídicas.

### NANOPARTÍCULAS METÁLICAS

Este tipo de nanomaterial es uno de los más utilizados debido a su amplio espectro

antimicrobiano. Los principales exponentes dentro de esta categoría son las NPs de oro, plata, así como los óxidos de zinc, magnesio, titanio, aluminio, hierro y cobre. Lakshminarayanan et al (2018) y, Qing, Cheng, Li, Zhang, Tang, Wang, Liu y Yun (2018), concuerdan en que, el mecanismo de acción en cada una de estas se asocia a la afinidad que existe entre las NPs y la superficie bacteriana producto de interacciones electrostáticas, junto a la capacidad que poseen de producir especies reactivas de oxígeno (ROS).

### MECANISMO ANTIMICROBIANO DE LAS NPs METÁLICAS

El efecto antimicrobiano propio de las NPs ya sea de plata, cobre, zinc, titanio, magnesio, entre otros, tienen varias similitudes. La actividad contra la integridad bacteriana inicia con la interacción entre estas y la membrana celular. En todos los casos, la atracción electrostática que se genera entre la carga negativa de la membrana y la carga positiva de los iones metálicos, fomenta la adhesión entre ambos, lo que es catalogado por Shao, Hu y Wang (2017), como un proceso de biosorción.

Shao et al (2017), afirma que, dependiendo del tipo de metal asociado a la NP, así va a ser su afinidad a los diferentes grupos funcionales de las proteínas presentes en la membrana celular de la bacteria. Por ejemplo, los iones Ag<sup>+</sup> y Zn<sup>2+</sup>, tienen alta afinidad por grupos sulfhídrico, mientras que el Cu<sup>2+</sup> interactúa principalmente con grupos amino y carboxilo.

Con respecto al mecanismo antimicrobiano de las nanopartículas de plata, Singh, Garg, Pandit, Mokkapaty y Mijakovic (2018), proponen que el proceso de adhesión genera la formación de poros en la membrana, lo que produce una



salida del contenido intracelular de la bacteria (proteínas, ácidos nucleicos, entre otros) causando un desbalance electrolítico que conlleva al ingreso de los iones plata hacia el citoplasma de la célula.

Una vez dentro de la bacteria, estos iones tienen múltiples mecanismos para generar un estrés oxidativo que afecte la integridad celular.

Qing et al (2018), explican en su escrito la capacidad que tienen estos iones metálicos de aumentar la producción de ROS, al inhibir las deshidrogenasas propias de la cadena respiratoria, lo que también se asocia a un retrocontrol negativo en la expresión de enzimas antioxidantes como glutatión (GSH), superóxido dismutasa y catalasa, los clásicos mecanismos antioxidantes a nivel fisiológico. Como resultado de esto, el estrés oxidativo genera apoptosis, peroxidación lipídica y daño al ADN. Este último se debe principalmente a que los iones plata se intercalan entre la purina y la pirimidina, lo que conlleva al rompimiento de los puentes de hidrógeno entre estas bases y, por ende, se inhibe la capacidad celular de división y reproducción, afectando irreversiblemente la información genética.

De manera muy similar, Singh et al (2018), propone que las nanopartículas de óxido de zinc también centralizan su efecto en la producción de ROS, específicamente del anión superóxido y el peróxido de hidrógeno, lo que conlleva a una peroxidación lipídica, salida del contenido intracelular de la bacteria y daño a la membrana celular. En este caso cabe resaltar que este tipo de NPs representa una posible solución a los antibióticos de la categoría carbapenémica, por lo que múltiples estudios se han centrado en este tipo de compuesto.

En cuanto a las nanopartículas de cobre, se repite el mismo mecanismo de producción de especies reactivas de oxígeno, con la particularidad de que los iones de cobre tienen mayor facilidad para desplazarse a través de la membrana celular, por lo que su ingreso a la célula es más sencillo.

Por otro lado, las nanopartículas de magnesio presentan los mismos mecanismos antimicrobianos y, se le agrega un efecto característico que resulta en la caída del pH citoplasmático que genera alteración del potencial de membrana.

Un caso particular se presenta en las nanopartículas de oro, en donde no se genera un efecto bactericida ni bacteriostático como en los sistemas anteriores, sin embargo, debido a su alta biocompatibilidad con las células bacterianas, son ampliamente utilizados como nanovehículos. Esto se refiere a la incorporación de antibióticos como la ampicilina (AMP) en el interior de la AuNP, lo cual ha generado resultados positivos en bacterias resistentes a este antibiótico como la *P. Aeruginosa* y la *E. coli*. Esto se asocia a dos posibles mecanismos de acción: el uso combinado de AuNP con AMP que logra superar los niveles de beta-lactamasas producidas por la bacteria y a una inhibición de una bomba transmembrana responsable de la resistencia bacteriana a estos fármacos, esto según lo planteado por Singh et al (2018).

Sin embargo, Shamaila, Zafar, Riaz, Shariff, Nazir y Naseem (2017), describen un mecanismo de actividad antimicrobiana, como resultado de una alteración en el potencial de membrana y distintos procesos metabólicos de la bacteria. Esto asociado a modificaciones a nivel del ribosoma, impidiendo la unión del ARNt, colapsando los mecanismos biológicos. También



estas AuNPs se unen a diferentes grupos tiol de enzimas como las NADH deshidrogenasas, dañando o alterando la cadena respiratoria y, como resultado se da la liberación de ROS, generando estrés oxidativo que conlleva a la muerte de la célula bacteriana.

Otro estudio relacionado a nanopartículas de oro es el de Palmieri et al (2018), en donde se desarrollaron pequeños péptidos sintéticos bioconjugados a nanopartículas de oro híbridas, las cuales mostraron una eficacia prometedora contra las bacterias *Listeria* y *Salmonella* a concentraciones submicromolares; en este caso empleando, un mecanismo de acción muy similar al planteado anteriormente

Comparando los diferentes tipos de NPs, se logra deducir en todos los casos un mecanismo de acción muy similar, en donde la adhesión por atracción electrostática y la formación de radicales libres son la base del proceso.

## **NANOPARTÍCULAS METÁLICAS MODIFICADAS**

El diseño de nanopartículas no solamente se ha centrado en la síntesis de estas utilizando únicamente un metal, sino que múltiples estudios han diseñado estrategias que ayuden a mejorar aspectos de biocompatibilidad, eficacia y posología. Con base en esto, algunas nanopartículas metálicas han sido modificadas, ya sea realizando un cambio estructural en su superficie o bien, siendo complementadas con una red de polímeros.

Hemeg, H. (2017), asegura que si bien es cierto las NPs metálicas logran su efecto bactericida, su constante uso y cambios a nivel de genética bacteriana, ha generado cierto grado de resistencia frente a estas, especialmente las

AgNPs. Otra razón que favorece el diseño de este tipo de NPs, además de ser una alternativa para la resistencia bacteriana, es el hecho de que las dosis de antibióticos necesarias para ejercer el efecto son menores, lo que reduce los posibles niveles de toxicidad y efectos adversos.

Por otro lado, el hecho de recubrir las nanopartículas con distintos polímeros y formar nanocompuestos, en donde se colocan las NPs en una matriz polimérica, favorece aspectos de biocompatibilidad y estabilidad mayores a las NPs metálicas individuales. Este procedimiento ha demostrado eficacia contra múltiples microorganismos como *P. Aeruginosa*, *S. Aureus*, *Enterobacter Aerogenes*, entre otras.

Palza, Quijada y Delgado (2015), complementan lo anterior asegurando la importancia de incorporar iones cobre o sus partículas en diferentes matrices de polímeros. En este caso, se han hecho estos recubrimientos utilizando múltiples compuestos como polivinilmetilcetona, el polivinilo de cloruro, entre otras, en donde se logra una mejora en el efecto bacteriostático.

Un procedimiento diferente es planteado por Hemeg, H (2017), en el cual se propone un diseño de liberación en donde las NPs tengan un objetivo específico. Es decir, se busca modificar la superficie de las nanopartículas utilizando diferentes ligandos o anticuerpos, incluso recubrimientos con células específicas, que permitan que la nanopartícula localice un sitio fisiológico y que únicamente ejerza su efecto en ese lugar. Con esto se reduce efectos adversos y se aumenta la concentración de NPs y, por ende se logra un mayor efecto antibacteriano. Estos procedimientos se realizan principalmente con polímeros como el quitosano, en donde se ha demostrado que utilizar este en conjunto con NPs de plata y cobre, logra un efecto en bacterias



como *Salmonella sp* y *S. Aureus*. También colocar ligandos selectivos como péptidos con diversos aminoácidos en su estructura, produce un efecto importante en bacterias como *Staphylococcus sp* y *Vibrio Choleraeae*.

Esto refleja el alcance que tienen estas nanopartículas en cuanto a su uso individual o modificado, ambos con un efecto importante a nivel del tratamiento bacteriano.

### **NANOPARTÍCULAS ORGÁNICAS**

Existen otros tipos de NPs que son ampliamente estudiadas no por su efecto bactericida, sino por su aplicación como vehículos para el transporte de diferentes fármacos, incluyendo los antibióticos. En este caso, las NPs no metálicas, incluyendo las NPs poliméricas y las lipídicas, representan alternativas de estudio como solución a los mecanismos de resistencia desarrollados por las bacterias, especialmente frente a antibióticos como la vancomicina, metilina y penicilinas.

Kalhapure, Suleman, Mocktar, Seedant y Govender (2015), definen varios tipos de nanopartículas que actúan como vehículos de antibióticos. Por ejemplo, las nanopartículas sólidas lipídicas representan un sistema de liberación coloidal de amplia utilización. En estas, se coloca un compuesto lipídico que tenga un punto de fusión elevado que actúa como el núcleo de la NP. Su carácter lipofílico permite la incorporación de antibióticos que sean lipofílicos, tales como la tobramicina y la norfloxacina. Para finalizar la estructura de esta NP, se recubre con surfactantes anfifílicos.

También se hace referencia a nanopartículas híbridas lipídicas-poliméricas, en donde se formula un núcleo que tiene como base un polímero y se aprovechan las características

biomiméticas de los lípidos, generando mejores sistemas de liberación para el antibiótico. En este caso, la categoría de antibióticos fluoroquinolonas, como ciprofloxacina, levofloxacina y ofloxacina, son colocadas en PLGA y recubiertas con fosfatidilcolina como lípido.

Otro ejemplo es el de Herrera, Artunduaga, Ortíz & Torres (2017), en donde se emplearon nanopartículas de ácido poliáctico sintetizadas mediante el método de emulsión y evaporación de solvente, las cuales fueron cargadas con ofloxacina. Por otra parte, los autores Kwon et al (2017), emplearon nanopartículas biodegradables de silicio con péptidos antibacterianos para el tratamiento de infecciones pulmonares, específicamente por *P. aeruginosa*.

De igual forma, existen otras alternativas que sirven como sistemas de liberación, tales como los dendrímeros y las nanofibras.

Esto refleja la importancia de este tipo de nanopartículas, en donde el uso de polímeros y compuestos lipídicos representa una alternativa de mejora en el desarrollo de soluciones, frente a los distintos microorganismos multirresistentes.

### **TOXICIDAD**

A pesar del progreso significativo realizado en la investigación de nanopartículas, las preocupaciones acerca de su potencial toxicidad aún persisten. Los autores Rajchakit & Sarojini (2017), señalan que uno de los principales factores que contribuye al papel tóxico de las nanopartículas se relaciona a la capacidad limitada que tiene el cuerpo humano para eliminarlas, lo cual obliga a la comunidad científica a dilucidar el efecto que pueden tener



los diferentes materiales empleados en su síntesis.

Debido a su pequeño tamaño, las nanopartículas en general pueden afectar el entorno bioquímico de las células, especialmente si este es menor a 10 nm. Se ha demostrado en estudios tanto en animales como en humanos, que se distribuye a varios órganos (hígado, corazón, bazo, cerebro, pulmones y tracto gastrointestinal) después de su inhalación o ingestión (Marín et al, 2015). A parte del tamaño, existen otros factores que pueden incrementar el potencial tóxico de las nanopartículas como lo son la carga, concentración y composición de estas, cabe destacar que se proyectan a las de origen metálico como las más propensas a causar efectos adversos en el organismo. Lo anterior es respaldado por los autores Beyth et al (2015), quienes afirman que estas han demostrado tener propiedades citotóxicas, genotóxicas y carcinogénicas, lo cual eventualmente podría generar apoptosis, inhibición de proliferación celular, estrés oxidativo, inactivación de enzimas, daño al ADN, desintegración de membranas, entre otros.

Basándonos específicamente en las de origen metálico, las nanopartículas de plata y oro han mostrado los mejores resultados en términos de peligrosidad hasta el punto de que han sido señaladas como no tóxicas para las células humanas; por lo cual se han estudiado de forma abundante en las investigaciones más recientes. En el caso de las de oro se debe a la naturaleza inerte y no tóxica, los autores Rajchakit & Sarojini (2017), establecen que estas pueden ingresar a la célula a través de la vía de pinocitosis y localizarse en los lisosomas sin entrar en el núcleo, lo que ayuda potencialmente a minimizar su peligrosidad. Además, la naturaleza redox del oro es un beneficio en la reducción del

nivel de oxígeno reactivo producido durante la exposición a las nanopartículas.

Por su parte, las de plata han demostrado biocompatibilidad y estabilidad en fibroblastos y queratinocitos, entre otras características, las cuales colocan este material entre las mejores opciones en nanopartículas antibióticas (Herman & Herman, 2014).

Es evidente que los esfuerzos para dimensionar el impacto y potencial de toxicidad de las nanopartículas antibióticas no puede cesar, ya que resulta fundamental esclarecer el panorama de los efectos negativos que estas podrían ocasionar en el organismo y con ello desarrollar sistemas de liberación más inocuos, sin perder la eficacia por la cual son considerados fármacos de alto potencial clínico.

## CONCLUSIONES

Las nanopartículas han demostrado tener en la última década una cantidad importante de propiedades físicas y químicas que las respaldan para ser utilizadas en un amplio espectro de aplicaciones en el área de la biomedicina y otras ramas afines.

En cuanto a su uso farmacológico, se han perfeccionado diferentes estrategias que dejan en evidencia un potencial innegable, como posible antibacteriano en el tratamiento de algunos de los patógenos con mayor prevalencia a nivel mundial. Aunque, si bien es cierto, se les ha confirmado una toxicidad intrínseca importante, que se debe de erradicar si se plantean utilizar para fines médicos, no cabe duda que son una de las respuestas más viables contra la resistencia bacteriana.

Partiendo de que Organización Mundial a



la Salud OMS (2017), publica una lista que incluye los patógenos para los que se necesita urgentemente nuevos antibióticos, en la que se engloba 12 familias de bacterias que amenazan diariamente la salud humana, todo apunta a que la comunidad científica va a centrar buena

parte de sus esfuerzos en el descubrimiento, desarrollo e innovación de nanopartículas como primera opción contra esta crisis mundial, la cual más allá de ser un peligro se ha vuelto una realidad.

## REFERENCIAS

- Ángeles, E. (2018). Uso racional de antimicrobianos y resistencia bacteriana ¿hacia dónde vamos? Revista Médica Herediana, 3-4.
- Beyth, N., Hourri-Haddad, Y., Domb, A., Khan, W., & Hazan, R. (2015). Alternative Antimicrobial Approach: Nano-Antimicrobial Materials. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.
- Caponetti, V., Trzcinski, J., Cantelli, A., Tavano, R., Papini, E., Mancin, F., & Montalti, M. (2019). Self-Assembled Biocompatible Fluorescent Nanoparticles for Bioimaging. Front Chem, 7(168).
- European Science Foundation. (2005). European Science Foundation. Obtenido de [http://archives.esf.org/fileadmin/Public\\_documents/Publications/Nanomedicine.pdf](http://archives.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/Nanomedicine.pdf)
- Fariña, N. (2016). Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, 04-05.
- Filipponi, L., & Sutherland, D. (2012). Nanotechnologies: Principles, Applications, Implications and Hands-on Activities. Luxemburgo.
- Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología. (2009). NANOCIENCIA Y NANOTECNOLOGÍA. Entre la ciencia ficción del presente y la tecnología del futuro. Madrid.
- Hemeg, H. (2017). Nanomaterials for alternative antibacterial therapy. Int J Nanomedicine, 8211-8225.
- Herman, A., & Herman, A. (2014). Nanoparticles as antimicrobial agents: their toxicity and mechanisms of action. J Nanosci Nanotechnol, 14(1), 946-957.
- Herrera, T., Jhamilton, A., Ortiz, C., & Torres, R. (2017). Síntesis de nanopartículas de ácido poliláctico cargadas con antibióticos y su actividad antibacteriana contra Escherichia coli O157:H7 y Staphylococcus aureus resistente a metilicina. Biomédica, 37(1), 11-21.
- Jeevanandam, J., Barhoum, A., Chang, Y., Dufresne, A., & Danquah, M. (2018). Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. Beilstein J Nanotechnol., 9(1), 1050-1074.
- Kalhapure, R., Suleman, N., Mocktar, C., Seedat, N., & Govender, T. (2015). Nanoengineered drug delivery



systems for enhancing antibiotic therapy. *J Pharm Sci*, 104(3), 872-905.

Kwon, E., Skalak, M., Bertucci, A., Braun, G., Ricci, F., Ruoslahti, E., . . . Bhatia, S. (2017). Porous Silicon Nanoparticle Delivery of Tandem Peptide Anti-Infectives for the Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infections. *Adv Mater*, 29(35).

Lakshminarayanan, R., Ye, E., Young, D., Li, Z., & Loh, X. (2018). Recent Advances in the Development of Antimicrobial Nanoparticles for Combating Resistant Pathogens. *Adv Healthc Mater*, 7(13), 1-13.

Marin, S., Vlasceanu, G., Tiplea, R., Bucur, I., Lemnaru, M., Marin, M., & Grumezescu, A. (2015). Applications and toxicity of silver nanoparticles: a recent review. *Curr Top Med Chem*, 15(16), 1596-1604.

Medina, E., & Pieper, D. (2016). Tackling Threats and Future Problems of Multidrug-Resistant Bacteria. *Curr Top Microbiol Immunol*, 3-33.

Organización Mundial de la Salud. (27 de febrero de 2017). Organización Mundial de la Salud. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

Palmieri, G., Tatè, R., Gogliettino, M., Balestrieri, M., Rea, I., Terracciano, M., . . . De Stefano, L. (2018). Small Synthetic Peptides Bioconjugated to Hybrid Gold Nanoparticles Destroy Potentially Deadly Bacteria at Submicromolar Concentrations. *Bioconjugate Chem*, 29(11), 3877-3885.

Palza, H., Quijada, R., & Delgado, K. (2015). Antimicrobial polymer composites with copper micro- and nanoparticles: Effect of particle size and polymer matrix. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 1(15).

Qing, Y., Cheng, L., Li, R., Liu, G., Zhang, Y., Tang, X., . . . Qin, Y. (2018). Potential antibacterial mechanism of silver nanoparticles and the optimization of orthopedic implants by advanced modification technologies. *Int J Nanomedicine*, 5(13), 3311-3327.

Rajchakit, U., & Sarojini, V. (2017). Recent Developments in Antimicrobial-Peptide-Conjugated Gold Nanoparticles. *Bioconjug Chem*, 28(11), 2673-2686.

Roth, B., & D'Almeida, C. (2013). Medical Applications of Nanoparticles. *Journal of Undergraduate Research*, 15, 1-10.

Shamaila, S., Zafar, N., Riaz, S., Sharif, R., Nazir, J., & Naseem, S. (2016). Gold Nanoparticles: An Efficient Antimicrobial Agent against Enteric Bacterial Human Pathogen. *Nanomaterials (Basel)*, 6(4), 71.

Singh, P., Garg, A., Pandit, S., Mokkalpati, V., & Mijakovic, I. (2018). Antimicrobial Effects of Biogenic Nanoparticles. *Nanomaterials (Basel)*, 8(12), 1-19.

Wang, L., Hu, C., & Shao, L. (2017). The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *Int J Nanomedicine*, 12, 1227-1249.



# Factores que influyen en la recuperación funcional del paciente adulto mayor con fractura de cadera.

## Factors influencing in functional recovery of the elderly patient with hip fracture.

Pág. 44,50

Recibido: 24-07-2020

Aceptado: 27-08-2020

Licda. Marcela Villalobos Ulate<sup>1</sup>

1. Fisioterapeuta, Máster en rehabilitación de la persona adulta mayor, Docente de Fisioterapia, San José, Costa Rica.

### RESUMEN:

Este artículo de revisión bibliográfica pretende identificar los factores que eventualmente pueden influir en la recuperación funcional de los pacientes adultos mayores, posterior a una fractura de cadera.

Se concluye que el proceso de recuperación funcional es multifactorial y puede verse influido positiva o negativamente por factores tales como la edad, el estado funcional previo, el estado nutricional, el estado cognitivo, la presencia de depresión, la presencia de falla cardiaca, medicamentos prescritos, el miedo a caer posterior a la fractura, y los roles que tiene la persona en la vida cotidiana.

### INTRODUCCIÓN

Las fracturas de cadera generalmente ocurren en pacientes ancianos frágiles y se asocian con

una importante morbimortalidad en el primer año. (Gamboa-Arango et al, 2020).

La coexistencia de comorbilidades y la disminución de la función cognitiva en el adulto mayor disminuyen la capacidad de respuesta del organismo y favorecen una situación de mayor fragilidad. Del mismo modo, el aumento del consumo de fármacos en esta población, especialmente los medicamentos psicotrópicos, alteran aún más estas capacidades, lo que facilita las caídas y, por ende, la aparición de la fractura. (Vento-Benel y Salinas-salas, 2017).

Las fracturas de cadera constituyen un importante problema de salud pública en la población adulta mayor, con repercusiones sanitarias (incremento de morbimortalidad y deterioro funcional), económicas y asistenciales (aumento del grado de dependencia e institucionalización),



es también una entidad prevalente en un grupo etario de edad avanzada, y es una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario en personas de más de 65 años. (Vento-Benel y Salinas-Salas, 2017).

Se infiere entonces que, la fractura de cadera, por su alta morbimortalidad posterior al evento, dentro de la población adulto mayor, supone un problema de gran importancia asistencial, de gestión hospitalaria y de gasto económico y social en las próximas décadas. El objetivo tras el tratamiento es conseguir el nivel de independencia y de deambulación previo. Para ello no basta con un tratamiento médico y quirúrgico correcto, sino que precisarán de un tratamiento rehabilitador adecuado y de apoyo social, pues muchos de estos pacientes son incapaces de conseguirlo por ellos mismos. (Vento-Benel y Salinas-Salas, 2017).

### **OBJETIVO GENERAL:**

Identificar los factores que influyen en la recuperación funcional del paciente adulto mayor, post fractura de cadera

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Estudiar el proceso de recuperación funcional del paciente adulto mayor post fractura de cadera
- Analizar los aspectos que intervienen en el pronóstico de los pacientes post fractura de cadera

### **METODOLOGÍA:**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Science Direct , EBSCO y PUBMED en el periodo comprendido entre el 01 al 12 de julio de 2020, con las

siguientes palabras clave: Fractura de cadera, adulto mayor, anciano, recuperación funcional, funcionalidad.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Artículos científicos
- Artículos publicados en idioma inglés o español
- Publicados entre los años 2015 a 2020

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Después de leer el título y el resumen, se excluyen los artículos que no tienen relación con el tema de este artículo. Como resultado se procedió al análisis de 15 artículos en concordancia con el tema y objetivos de investigación.

### **Discusión:**

De acuerdo con la investigación bibliográfica, son diversos los factores que pueden intervenir en la recuperación funcional de los pacientes adultos mayores con fractura de cadera.

Uno de los factores es la edad. Recientemente, en su estudio prospectivo, Gamboa Arango y colaboradores (2020) , estudiaron a 271 pacientes mayores de 69 años, de los cuales 146 (54.8%), mantuvieron la funcionalidad a los 12 meses y 122 (45.2%) no. Entendiendo como mantenimiento funcional a aquellos pacientes que han perdido entre 0-15 puntos en el Índice de Barthel con respecto al anterior a la fractura. Los pacientes que mantienen el estado funcional son más jóvenes, con mejores puntajes en los índices de Lawton antes de la fractura y Barthel al alta, de manera que concluyeron que los factores pronósticos del mantenimiento funcional a los 12 meses son la edad y la capacidad de realizar actividades instrumentales de la vida diaria.



Asociado también a la edad, Benchimol y colaboradores (2020), a través de una cohorte prospectiva que incluyó 952 pacientes con fractura de cadera clasificados en pacientes de edad avanzada (EP=<65 y <85 años), de los cuales el 43% eran EP y el 57% eran VEP, concluyeron que los VEP fueron más dependientes y más débiles.

Los resultados esperables en el incremento de la funcionalidad, luego de un proceso de rehabilitación también pueden verse mediados por la presencia de síntomas depresivos en la persona mayor, especialmente en actividades que implican movilidad. En personas con fractura de cadera, los síntomas depresivos moderados a severos se relacionan a una menor recuperación en la capacidad de caminar, institucionalización o muerte, luego de un proceso rehabilitador después de 1 año (Aravena, 2017). Este autor, en un estudio de cohorte que incluyó 59 personas mayores con fractura de cadera y deterioro cognitivo seguidas durante su proceso de rehabilitación, determinó que la mayor presencia de síntomas depresivos se correlacionó con menores resultados en la eficiencia del FIM motor, mayor estancia hospitalaria, y a una menor participación en el tratamiento. (Aravena, 2017). En esto coinciden Rathbun y colaboradores (2018), quienes mencionan que la presencia de síntomas depresivos durante los primeros 6 meses después de una fractura de cadera tiene un impacto significativo en la recuperación funcional.

El uso de ayudas técnicas también es un aspecto a considerar dentro de la rehabilitación funcional de un adulto mayor con depresión. Las personas mayores depresivas utilizan con mayor frecuencia dispositivos de ayuda (adaptaciones en el hogar, bastones, entre otros) dado que presentan un incremento en su dependencia, en

comparación a población sin síntomas anímicos. (Aravena, 2017) ,lo cual también influye en la recuperación e independencia funcional.

Por otra parte, laboni y colaboradores (2017), en su estudio longitudinal prospectivo, incluyeron a 477 adultos mayores de 60 años sometidos a reparación quirúrgica de fractura de cadera, que no se presentaban libres de delirio, demencia o depresión e indicaron que los adultos mayores con fractura de cadera tienen un riesgo mayor de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados y, pueden ser particularmente vulnerables a sus efectos adversos, concluyendo que el uso de medicación potencialmente inapropiada se asocia con un tiempo mayor de recuperación funcional en adultos mayores que fueron sometidos a una cirugía por fractura de cadera, particularmente aquellos que usan dos o más medicamentos de forma inapropiada.

En lo que se refiere a la influencia del estado cognitivo, según un estudio observacional retrospectivo que incluyó 1258 pacientes con edades superiores a 69 años y que sufrieron fractura de cadera, a los cuales se les dió seguimiento durante 12 meses, Tazarona y colaboradores (2015), compararon pacientes con demencia y pacientes con estado cognitivo preservado. Se concluyó que, los pacientes con demencia tuvieron menor probabilidad de recuperación funcional y mayor probabilidad de morir después del egreso hospitalario.

En otro estudio prospectivo con 359 pacientes de 75 años en adelante, de Miguel y colaboradores (2018), determinaron que el pronóstico de recuperación funcional depende de la edad, estado funcional previo, antecedentes clínicos de demencia y la presencia de delirium durante la estancia hospitalaria.



También, Uriz y colaboradores (2015), estudiaron a 314 pacientes mayores de 65 años admitidos en rehabilitación después de una cirugía por fractura de cadera y, encontraron que la capacidad previa de caminar y la presencia de complicaciones, tales como úlceras por presión y delirium, juegan un rol más importante que el estado cognitivo en la recuperación de estos pacientes.

Porsuparte, Pareja Sierra y colaboradores (2017), realizaron un estudio prospectivo de un grupo de 130 pacientes mayores de 75 años de edad con fractura de cadera osteoporótica y, determinaron que los pacientes con gran discapacidad física, deterioro cognitivo severo e institucionalizados en asilos de ancianos antes de la fractura tienen una peor recuperación funcional después de la cirugía. Estos autores también señalaron que la prescripción de suplementos nutricionales a pacientes con indicación permitida, mejoraba su recuperación física después de la fractura de cadera y resaltaron que la evaluación del estado físico, cognitivo y nutricional previos a la fractura deberían ser la base del plan de tratamiento individual, ya que tienen un gran valor pronóstico.

Otros autores también asocian el estado nutricional al estado funcional en pacientes con fracturas de cadera. Así, por ejemplo, Caicedo y colaboradores (2019) mencionan en su estudio de 177 ancianos con fractura de cadera, a los cuales se les analizó el estado funcional y nutricional dos semanas previo al evento de fractura, que el 45.76% eran independientes para sus actividades básicas de la vida diaria y 54.23% presentaban algún grado de deterioro funcional. De los pacientes con algún grado de malnutrición, solo 32.81% eran independientes funcionalmente y 79.59% con adecuado estado

nutricional eran independientes. Concluyendo así que, el estado nutricional y funcional son factores asociados a presentar fractura de cadera.

Malafarina y colaboradores (2018), no solamente mencionan que la malnutrición es prevalente en pacientes con fractura de cadera, sino que esto no siempre es reconocido, y señalan que los bajos índices antropométricos están asociados a una alta prevalencia de complicaciones durante la hospitalización y una peor recuperación funcional. Incluso, la malnutrición está asociada a un incremento de la mortalidad, por lo cual, una intervención nutricional se considera efectiva en el mejoramiento del estado nutricional, el desempeño físico y una mayor recuperación funcional posterior a una fractura de cadera.

Itagaki y colaboradores (2019), por su parte, señalan la falla cardíaca como un factor de riesgo en la disminución de la función física y caídas. Por lo que buscaron examinar si esta afecta la recuperación después de una fractura de cadera. Realizaron un estudio que incluyó a 122 pacientes con fractura de cadera a quienes dividieron en pacientes con y sin falla cardíaca y concluyeron que esta condición sí afecta la recuperación funcional después de la fractura de cadera, independientemente de la condición física previa al evento de fractura y, sugieren que se requiere mayor investigación en pacientes con ambas condiciones para desarrollar estrategias que permitan superar la pobre recuperación funcional observada en estos pacientes.

De acuerdo con Bower y colaboradores (2016), el miedo a caer también es común después de una fractura de cadera y está asociado a la recuperación funcional. Ellos realizaron un estudio prospectivo que incluyó 241



participantes, cognitivamente intactos, de 60 años en adelante que requirieron reparación quirúrgica de fractura de cadera, concluyendo que este temor miedo a caer está asociado con una pobre recuperación funcional 1 año después de la fractura y, es un problema modificable que representa potencial objetivo de intervención para mejorar los resultados funcionales después de una fractura de cadera

Algo interesante de agregar es que según Nardi y colaboradores (2018), el rol que desempeña la persona puede influir en su recuperación. Ellos realizaron un estudio prospectivo observacional para evaluar si los adultos mayores con un rol de cuidador tenían mejor recuperación funcional después de una fractura de cadera que quienes no desempeñan este tipo de roles. Este estudio incluyó 107 pacientes con fractura de cadera y edades superiores a 65 años a quienes se les consultó si estaban al cuidado de otra persona, una mascota o plantas, determinándose que aquellos que tenía un rol de cuidador de cualquier clase, especialmente de plantas, tenían una mejor recuperación a corto plazo después de la fractura de cadera. Y aquellos que desempeñaban un rol como cuidadores de

otras personas parecían mostrar beneficio en la recuperación a largo plazo.

Conclusiones:

Se concluye que la recuperación funcional en los pacientes adultos mayores, posterior a una fractura de cadera, puede verse influenciada de manera multifactorial.

Factores tales como la edad, estado nutricional, estado funcional previo, medicamentos prescritos, presencia de falla cardiaca, alteraciones cognitivas, presencia de depresión, temor a caer, e incluso los roles adquiridos por el paciente antes de la fractura, inciden directamente en el pronóstico que tenga el paciente adulto mayor, posterior a la fractura de cadera y en la evolución que siga durante su proceso de recuperación.

Considerando que varios de ellos pueden ser modificados, es importante intervenir sobre ellos de manera preventiva, ya que esto podría mejorar el pronóstico y la recuperación funcional de los pacientes adultos mayores, en caso de que ocurra una fractura de cadera.

## REFERENCIAS

Aravena, José M. (2017). Comprendiendo el impacto de los síntomas depresivos en la funcionalidad de las personas mayores. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 55(4), 255-265. <https://dx.doi.org/10.4067/s0717-92272017000400255>

Benchimol, J. A., Elizondo, C. M., Giunta, D. H., Schapira, M. C., Pollan, J. A., Barla, J. D., Carabelli, G. S., & Boietti, B. R. (2020). Survival and functionality in the elderly over 85 years of age with hip fracture. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. <https://doi.org.ezproxy.ucimed.com/10.1016/j.recot.2020.02.001>



Bower, E. S., Wetherell, J. L., Petkus, A. J., Rawson, K. S., & Lenze, E. J. (2016). Fear of Falling after Hip Fracture: Prevalence, Course, and Relationship with One-Year Functional Recovery. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 24(12), 1228–1236. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.08.006>

Caicedo-Correa, S. M., Aruachan-Torres, S. A., Segura-Valencia, A. I., Chavarro-Carvajal, D. A. (2019). Asociación del estado nutricional y funcional en ancianos con fractura de cadera. *Acta Médica colombiana*, 44(1), 7–10. <https://doi.org.ezproxy.ucimed.com/10.36104/amc.2019.1035>

de Miguel Artal, M., Roca Chacón, O., Martínez-Alonso, M., Serrano Godoy, M., Mas Atance, J., & García Gutiérrez, R. (2018). Fractura de cadera en el paciente anciano: factores pronósticos de mortalidad y recuperación funcional al año [Hip fracture in the elderly patient: Prognostic factors for mortality and functional recovery at one year]. *Revista española de geriatría y gerontología*, 53(5), 247–254. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.04.447>

Gamboa-Arango, A., Duaso, E., Formiga, F., Marimón, P., Sandiumenge, M., Salgado, M. T., Escalante, E., Lumbreras, C., & Tarrida, A. (2020). Pronostic factors of good functionality at 12 months of a hip fracture. Maluc Anoaia study. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 64(1), 57–63. <https://doi.org.ezproxy.ucimed.com/10.1016/j.recot.2019.06.007>

laboni, A., Rawson, K., Burkett, C., Lenze, E. J., & Flint, A. J. (2017). Potentially Inappropriate Medications and the Time to Full Functional Recovery After Hip Fracture. *Drugs & aging*, 34(9), 723–728. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0482-6>

Itagaki, A., Kakizaki, A., Funahashi, M., Sato, K., Yasuhara, K., & Ishikawa, A. (2019). Impact of heart failure on functional recovery after hip fracture. *Journal of physical therapy science*, 31(3), 277–281. <https://doi.org/10.1589/jpts.31.277>

Malafarina, V., Reginster, J. Y., Cabrerizo, S., Bruyère, O., Kanis, J. A., Martinez, J. A., & Zulet, M. A. (2018). Nutritional Status and Nutritional Treatment Are Related to Outcomes and Mortality in Older Adults with Hip Fracture. *Nutrients*, 10(5), 555. <https://doi.org/10.3390/nu10050555>

Nardi, M., .... y Bischoff-Ferrari, H. A. (2018). Association between Caregiver Role and Short- and Long-Term Functional Recovery after Hip Fracture: A Prospective Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(2), 122–129. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.08.009>

Pareja Sierra, T., Bartolomé Martín, I., Rodríguez Solís, J., Bárcena Goitiandia, L., Torralba González de Suso, M., Morales Sanz, M. D., & Hornillos Calvo, M. (2017). Predictive factors of hospital stay, mortality and functional recovery after surgery for hip fracture in elderly patients. Factores determinantes de estancia hospitalaria, mortalidad y evolución funcional tras cirugía por fractura de cadera en el anciano. *Revista española de cirugía ortopédica y traumatología*, 61(6), 427–435.



<https://doi.org/10.1016/j.recot.2017.06.002>

Rathbun, A. M., Shardell, M. D., Stuart, E. A., Gruber-Baldini, A. L., Orwig, D., Ostir, G. V., Hicks, G. E., Hochberg, M. C., & Magaziner, J. (2018). Persistence of depressive symptoms and gait speed recovery in older adults after hip fracture. *International journal of geriatric psychiatry*, 33(7), 875–882. <https://doi.org/10.1002/gps.4864>

Tarazona-Santabalbina, F. J., .....y Avellana Zaragoza, J. A. (2015). Severity of cognitive impairment as a prognostic factor for mortality and functional recovery of geriatric patients with hip fracture. *Geriatrics & gerontology international*, 15(3), 289–295. <https://doi.org/10.1111/ggi.12271>

Uriz-Otano, F., Uriz-Otano, J. I., & Malafarina, V. (2015). Factors associated with short-term functional recovery in elderly people with a hip fracture. Influence of cognitive impairment. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(3), 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.09.009>

Vento-Benel, F.C., Salinas-Salas. C. R. (2017) Fractura de cadera en el adulto mayor. [Cartas al Editor]. *Rev. Fac. Med. Hum.* 17(2):112. <https://doi.org/10.25176/RFMH.v17.n2.845>



# Actualización en el diagnóstico y manejo de la pancreatitis aguda

## Update on the diagnosis and management of acute pancreatitis

Pág. 51,62

Recibido: 17-06-2020  
Aceptado: 20-08-2020

Dra. Rebeca Gutiérrez Navarro<sup>1</sup>  
Dr. Gabriel Alexis Sanabria Cordero<sup>2</sup>

1. Investigadora independiente, Cartago Costa Rica.
2. Consultorio Médico Dr. Obando, Investigador independiente, Cartago Costa Rica.

### RESUMEN

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio que puede limitarse al páncreas o puede extenderse a estructuras vecinas, provocando así, un síndrome de respuesta inflamatorio agudo que puede culminar en la muerte. Su síntoma pivote es el dolor abdominal agudo y su diagnóstico se basa en tres pilares: clínica, analítica e imágenes.

### PALABRAS CLAVE

pancreatitis aguda, dolor abdominal, fallo multiorgánico, páncreas, enzimas pancreáticas

### ABSTRACT:

Acute pancreatitis is an inflammatory process that can be limited to the pancreas itself, or extended throughout neighbor structures, causing an acute

inflammatory response syndrome that can lead to death. Its pivotal symptom is acute abdominal pain, and its diagnosis is based on three main pillars, which are: clinical signs and symptoms, laboratory findings, and imaging.

### KEY WORDS

acute pancreatitis, abdominal pain, multiorgan failure, pancreas, pancreatic enzymes.

### INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una patología inflamatoria, de presentación variable, que puede ser edematosa, hemorrágica o necrótica. Actualmente, cuenta con una alta incidencia en servicios de emergencia a nivel global y ha aumentado de forma paulatina, entre 4,9 y 73,4 casos por cada 100.000 habitantes; a nivel mundial, el 20% suele tener un curso más



tórpido, que de no ser abordado precozmente condiciona al desarrollo de complicaciones locales, evoluciona a disfunción multiorgánica y aumenta la mortalidad en un 10-30% del total de casos severos (1). En los últimos años, se han desarrollado cambios con respecto al abordaje y manejo médico y quirúrgico, así como de sus complicaciones tanto locales como sistémicas; sin embargo, muchos autores reconocen que existe cierta controversia en torno al manejo más apropiado de las distintas circunstancias clínicas con las que se presenta esta patología.

### DEFINICIÓN 4380 9895 0557 4612

Se define como una lesión inflamatoria local del parénquima pancreático asociado o no a la inflamación sistémica, que puede llevar a compromiso y disfunción multiorgánica. Se debe a la liberación y activación inadecuadas de las enzimas pancreáticas que destruyen el tejido pancreático y, por consiguiente, se desarrolla una reacción inflamatoria aguda.

La clasificación de Atlanta (revisada, 2012), proporciona la terminología más aceptada para clasificar los tipos morfológicos y clínicos entre diferentes especialistas y expertos para llegar a un consenso global incorporando la evolución de los estudios científicos realizados durante 20 años. Esta clasifica la pancreatitis según su severidad como (i) pancreatitis aguda leve, caracterizada por ausencia tanto de necrosis peripancreática como de fallo orgánico; (ii) pancreatitis aguda moderada, caracterizada por cualquier tipo de necrosis pancreática estéril o fallo orgánico transitorio\*; (iii) pancreatitis aguda grave, cualquier tipo de necrosis pancreática infectada o fallo orgánico persistente\*\* y (iv) pancreatitis aguda crítica; cualquier tipo de necrosis pancreática infectada y fallo orgánico

persistente (2). Los criterios de Atlanta definen fallo orgánico con  $\geq 2$  puntos.

\*Fallo orgánico transitorio: resuelve en 48 horas después el abordaje adecuado.

\*\*Fallo orgánico: no resuelve en 48 horas después del abordaje adecuado.

### Las Guías del Colegio Americano de Gastroenterología describe dos fases de la pancreatitis aguda (Tabla 1.)

Pancreatitis aguda temprana	Pancreatitis aguda tardía
< 1 semana	> 1 semana
Respuesta inflamatoria sistémica	Complicaciones locales
Fallo multiorgánico	

Tabla 1. Fases de la pancreatitis aguda.

### EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de pancreatitis aguda (PA) es variable y ha aumentado de forma paulatina globalmente, entre 4,9 y 73,4 casos por cada 100.000 habitantes a nivel mundial. En Latinoamérica, se reportó en el 2006, una incidencia de 15,9 casos por cada 100.000 habitantes en Brasil, una prevalencia del 3% en México en el 2014 y, en Perú, refieren una incidencia de pancreatitis de 28 casos por cada 100.000 habitantes en el 2009 (3). Ha habido aumentos importantes en la incidencia, sobre todo de población pediátrica, ese riesgo



incrementado de pancreatitis se relaciona estrechamente con la epidemia mundial de obesidad y con el aumento de tasas de incidencia de colelitiasis. (4).

Alrededor de un 80% de los pacientes se recupera totalmente en 1 semana, desarrollando enfermedad leve no complicada, sin sepsis y sin requerir tratamiento de forma intensiva. Sin embargo, alrededor de 20% de los pacientes presenta complicaciones tanto locales como sistémicas, esos pacientes que cursan con complicaciones presentan una tasa de mortalidad a su vez de 10%-30% (5). Ante la presencia de síndrome compartimental abdominal, las fatalidades pueden llegar al 49 % (6). La mortalidad relacionada con la pancreatitis, no obstante, ha disminuido, siendo esta de un 2% a nivel global (4). Dentro de las causas más frecuentes se encuentra la litiasis biliar (40%), alcohol (30%), hipertrigliceridemia (2-5%), drogas (<5%), CPRE (5%), entre otras. (4)

Según el Instituto Nacional de Estadística y Censo para Costa Rica (INEC), en el año 2019 se documentaron 49 muertes atribuibles a pancreatitis aguda.

## ETIOPATOGENIA

En condiciones normales el páncreas exocrino secreta enzimas de forma en gránulos de zimógeno inactivos que protegen a la glándula de autodigestión. La tripsina se sintetiza en proenzima inactiva, y cuando ocurre una activación intrapancreática de esta, puede provocar la activación de otras proenzimas como la profosfolipasa y proelastasa que degradan células adiposas y lesionan fibras elásticas de los vasos sanguíneos, respectivamente. La

consecuente inflamación y trombosis de los pequeños vasos lesionan las células acinares, amplificando la activación de las enzimas digestivas (7).

En la tabla 2 se resume la etiología de la pancreatitis. Dentro de los mecanismos propuestos de la patogénesis, se menciona la obstrucción del conducto pancreático, incrementa la presión ductal intrapancreática y esto conduce a la acumulación de líquido rico en enzimas, como zimógenos inactivos en el intersticio, sin embargo, la lipasa se secreta en forma activa y conduce a una necrosis grasa local. La muerte de adipocitos genera señales de peligro a nivel local que estimulan la liberación de citosinas pro inflamatorias y otros mediadores de inflamación que inician un proceso inflamatorio local y fomentan el desarrollo de edema intersticial.

El edema compromete todavía más el flujo local de sangre, provocando lesiones isquémicas en células acinares (7). Otro mecanismo propuesto es la lesión primaria de células acinares, donde el aumento de calcio sérico juega un papel importante, como estímulo para la activación inadecuada de las enzimas digestivas. Fisiológicamente, actúa en la regulación de la actividad de la tripsina cuando disminuye el calcio sérico, produciendo degradación de la tripsina e inactivación, pero cuando aumenta el calcio, esta autoinhibición se anula y se convierte en su forma activa. El alcohol parece causar pancreatitis aguda por los mecanismos antes mencionados. Se cree que aumenta de forma transitoria la contracción del esfínter de Oddi. Tiene efectos tóxicos directos sobre las células acinares, oxidación de lípidos de la membrana basal y producción de radicales libres.



El estrés oxidativo puede fomentar la difusión de los lisosomas y los gránulos de cimógeno y, alterar las concentraciones de calcio.

Obstrucción mecánica del conducto pancreático/ parénquima pancreático
Cálculos biliares de colesterol, calcio
Parásitos: <i>Ascaris lumbricoides</i> y <i>Clonorchis sinensis</i> (1)
Lesiones iatrogénicas: lesiones quirúrgicas, técnicas endoscópicas (CPRE)
Traumatismos
Metabólicos
Alcohol
Hipertrigliceridemia en $\geq 1,000$ mg/Dl
Hipercalcemia
Fármacos: mercaptopurina, mesalazina, metronidazol, codeína, enalapril, isoniazida, simvastatina, ácido valproico, terapia antirretroviral altamente activa (HAART) (2).
Genéticos
Mutaciones en los genes que codifican la tripsina
Vasculares
Shock
Vasculitis
Neoplasias

Tabla 2. Etiología de la pancreatitis aguda

## CLÍNICA

El dolor abdominal es la primera manifestación clínica. Se presenta como un dolor abdominal epigástrico de características intensas, constante, suele ser descrito como quemante y que usualmente se irradia “en banda” o “en cinturón” hacia la parte alta de la espalda y al hombro izquierdo; sin embargo, no es específico. En ocasiones, se presenta como dolor abdominal generalizado. La fiebre está presente en la mayoría de los casos, debido a la liberación masiva de citoquinas y en presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). La anorexia, náuseas y vómitos suelen ser acompañantes típicos del cuadro agudo.

La pancreatitis severa, previamente descrita, representa el 15-20% de los casos (8). Existen diferentes métodos para evaluar la severidad del cuadro agudo, entre ellos los criterios de APACHE (completados en cualquier momento de la evolución) y los criterios de Ranson, los cuales se completan a las 48 horas de la admisión del paciente. Sin embargo, el mejor predictor es la escala BISAP, con sensibilidad y especificidad del 72% y 99% respectivamente (2).

Entre los factores asociados al agravamiento del cuadro, se destaca la edad > 55 años, comorbilidades asociadas, obesidad IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> y consumo crónico de excesiva cantidad de alcohol. (4)

Las manifestaciones clínicas iniciales varían en cuanto a su presentación, pudiéndose presentar como un cuadro leve de dolor abdominal que generalmente es autolimitado, hasta un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica acompañado por taquicardia, disnea, taquipnea y fiebre.



En casos de pancreatitis necrótica, siendo esta presentación inicial de la patología o como complicación, puede hallarse en la exploración física, los signos de Grey Turner, que se manifiestan como coloraciones violáceas en ambos flancos o en formación periumbilical, conocido como el signo de Cullen.

El diagnóstico preciso de pancreatitis requiere dos de las siguientes tres características: dolor abdominal consistente con pancreatitis aguda, niveles de amilasa o lipasa sérica al menos 3 veces por arriba de su límite normal y hallazgos compatibles con pancreatitis en estudios de imagen, sea esta una TC o una Resonancia Magnética. (4). La elevación de la amilasa se produce a partir las 6-10 horas del inicio del dolor y en presentaciones no complicadas regresa a la normalidad en 3-5 días. Tiene una sensibilidad cercana al 70%, sin embargo, su valor puede ser normal en un 50% de las pancreatitis agudas por hipertrigliceridemia y hasta un 20% de las pancreatitis agudas alcohólicas. (9). La elevación de la lipasa es más precoz que la de la amilasa, se produce a las 4-8 horas desde el inicio del dolor y permanece elevada de 8-14 días. Tiene una sensibilidad en rangos de 85% al 100%, por lo que es superior frente a la amilasa, sobre todo en pacientes con poco tiempo de evolución de síntomas. (9) El grado de elevación de la amilasa o la lipasa no tiene valor pronóstico ni indica severidad. (9). El “gold standard” de estudios de imagen para valoración de la PA y sus complicaciones continúa siendo la TC, no obstante, su indicación es reservada, existen otras técnicas como el ultrasonido y la resonancia magnética (10).

La utilidad de la TC es limitada en pacientes que poseen alergias a medios de contraste IV, o que padecen de enfermedad renal. (11).

La principal indicación del ultrasonido abdominal es la valoración de la vía biliar en busca de coledoclitiasis y, para ello se considera el “gold standard”. (9) Se recomienda realizar en todos los casos de pancreatitis en el contexto agudo dentro de las primeras 24-48 horas (12). La TC con medio de contraste o resonancia magnética se debe reservar para los siguientes contextos, los pacientes con diagnóstico incierto o como parte de la evaluación de diagnósticos diferenciales que lo ameriten, los que no mejoran o presentan deterioro clínico tras 48-72 horas de admisión hospitalaria, o que presente signos de sepsis que hagan sospechar infección de colección necrótica aguda. (6). Pacientes con síntomas abdominales no concordantes y una amilasa o lipasa sanguínea discretamente elevada no deberían recibir un diagnóstico de pancreatitis aguda o crónica. (4).

El tripsinógeno-2 en orina es otra herramienta diagnóstica, ha sido utilizado desde 1996 para su diagnóstico, con una sensibilidad entre 68-94% y una especificidad de 87-97%, con un alto valor predictivo negativo (93.3%), interpretación fácil, rápida e inequívoca y su utilidad radica en centros de salud que no dispongan de un laboratorio clínico. El tripsinógeno-2 no es un marcador de severidad (13). Dentro de la fisiopatología de la pancreatitis aguda existe una fuga capilar importante que puede conducir al paciente a una disminución del volumen circulatorio efectivo, hemoconcentración y shock; por lo que adquiere especial importancia la correcta fluidoterapia para alcanzar parámetros hemodinámicos adecuados y acordes con el paciente. (6). Los pilares del manejo de la pancreatitis contemplan un adecuado diagnóstico, un triage apropiado (evaluar severidad), soporte de alta calidad, monitoreo, tratamiento de complicaciones y prevención de recaída. (4). Los predictores de mayor severidad de Pancreatitis dentro de las



BISAP	
1.	BUN >25 mg/Dl
2.	Escala de Glasgow <15
3.	SIRS definido como 2 o más de los siguientes
a	Temperatura > a 38 o < a 36 grados Celsius
b	Frecuencia Respiratoria > a 20 por min, o PaCo2 <32 mmHg
c	Frecuencia Cardíaca >90 por min
d	Leucocitos >12,000 o < a 4,000 cel/mm <sup>3</sup> o reticulocitos >10%
4.	Derrame pleural
5.	Edad >60 años

Tabla 3. Escala BISAP.

Para la reanimación con fluidoterapia, las guías del Colegio Americano de Gastroenterología recomiendan su administración de manera vigorosa, con 250-500 mL/h durante las primeras 12-24 horas (6), o de 5 a 10 mL/kg/hora, lo cual usualmente asciende de 2500 a 4000 mL en las primeras 24 horas. (4). Un estudio, por parte de Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al, elaborado en 2011, demostró la superioridad del Lactato de Ringer sobre Cloruro de Sodio al 0.9% en reducción de marcadores inflamatorios, sin embargo, según el Acta Gastroenterológica Latinoamericana (2019), en cuanto a evolución final de la enfermedad no se ha podido demostrar la supremacía del Ringer Lactato sobre otras soluciones cristaloides. El mal empleo de fluidoterapia, de forma excesiva, puede llevar al paciente a una hemodilución, la cual aumenta el APACHE, la necesidad de VMA, el síndrome compartimental, la aparición más temprana de infección, lesión renal aguda y más del doble de mortalidad, en especial si el hematocrito está

por debajo de 35%. (6).

Un análisis retrospectivo determinó que el exceso de soluciones > 3.056 mL/kg/h se asoció a mayor edema agudo pulmonar, hemodilución, empleo de diuréticos y mayor estancia intrahospitalaria; dicho análisis recomienda un parámetro seguro de 1.95 a 3.056 mL/kg/hora en las primeras 48 horas. (14). Durante este tiempo (12-24 horas), una adecuada monitorización es indispensable, para evaluar la respuesta a la fluidoterapia con objetivos de PAM entre 65-85 mmHg, una frecuencia cardíaca a menos de 120 latidos por minuto y una diuresis de 0.5-1 cc/kg/hora. (9). Un punto a tener en cuenta es que, pese a la fluidoterapia, mientras el proceso fisiopatológico siga activo, el líquido suministrado va a tender a “fugarse”, por lo que empeorará el cuadro y su evolución. (6). El dolor es el síntoma predominante en la pancreatitis aguda y debe ser adecuadamente tratado, con evaluación frecuente (9).

En diversos estudios se ha utilizado paracetamol, AINES y opiáceos, dentro de rango de seguridad, sin embargo, es importante individualizar al paciente para proveer una adecuada analgesia; con frecuencia se sobre utiliza opiáceos y bromuro de hioscina de forma inadecuada, mientras que los AINE y paracetamol se suele emplear en dosis subóptimas (6). Los opiáceos pueden ser una opción apropiada para el tratamiento del dolor en pancreatitis aguda.

Comparados con otras opciones analgésicas, pueden reducir la necesidad de analgesia complementaria. El opioide más extendido en el uso clínico es la morfina (la dosis recomendada es de 0,15 mg/kg + 0,3 – 0,5 mg/kg/día. Rescates: 0,03 mg/kg/dosis), y existen alternativas como meperidina, tramadol, etc. Ninguno de ellos ha demostrado mejores resultados. Con respecto



a los AINE, se debe de tener precaución por las complicaciones renales que puedan tener los pacientes, Ibuprofeno 2400 mg/día, Diclofenaco 150 mg/día y Ketorolaco 90 mg/día son las dosis recomendadas. En el caso del ketorolaco no debe utilizarse más de cinco días por el alto riesgo de complicaciones gastrointestinales. (2) El uso de bloqueo epidural es una opción en casos moderados y severos.

El bloqueo epidural se ha asociado con disminución de mortalidad, control de acidosis, mejora de microcirculación en lecho peripancreático, menor extensión de la necrosis, de vasodilatación esplácnica. (6). Con respecto a la nutrición, los pacientes con pancreatitis aguda leve deben reiniciar la alimentación enteral oral tan pronto como su situación clínica lo permita, con dieta sólida hipograsa y no suelen requerir soporte nutricional (9). Para ello, se recomienda realizar una evaluación nutricional dentro de las 24-48 horas de ingreso a la institución, para determinar la presencia y el grado de MN y permitir una intervención nutricional adecuada. No es necesaria la normalización de los niveles de enzimas pancreáticas ni la resolución total del dolor para reiniciar dieta, siempre y cuando haya ausencia de dolor severo, íleo severo, náuseas o vómitos. (6).

Con respecto a la vía de nutrición enteral, no existen claras diferencias entre la alimentación por sonda nasoyeyunal o sonda nasogástrica, no obstante, la sonda nasogástrica por su mayor disponibilidad y facilidad de colocación es más ventajosa (9). La nutrición parenteral debe ser utilizada como terapia de segunda línea, si la NE no es tolerada, cuando no se logra cubrir los requerimientos nutricionales o ante la presencia de íleo prolongado (2). El inicio temprano de dieta se asocia con disminución de mortalidad

en un 64 %, y en un 61% el fallo multiorgánico; beneficio que es máximo a las 24 horas, sin embargo, se pierde si se inicia alimentación posterior a las 48 horas; no se recomienda de rutina el uso de probióticos, prebióticos, ni elementos traza (6). La mayoría de autores concuerdan que la antibioticoterapia en las primeras 72 horas, continúa siendo un tema controversial. En un ensayo clínico aleatorizado, se concluyó en reporte preliminar que, el uso de antibióticos profilácticos en la forma grave, no reduce las complicaciones infecciosas locales y/o sistémicas, necesidad de cuidados intensivos, ni impacta la mortalidad. Esta tendencia tendrá que demostrarse en reportes futuros (5). Únicamente se recomienda usar antibióticos en el caso de sospecha clínica o radiológica de infección de necrosis pancreática o colangitis aguda (9), si existe sospecha de necrosis (peri)pancreática infectada en las primeras 72 horas, se debe primero descartar otras causas de SIRS y/o de empeoramiento clínico, por su baja frecuencia en esta etapa; al descartar otras causas, se debe tomar muestras para hemocultivos, tinción de gran y antibiograma, (2).

Dentro de los estudios en curso, se encuentra un estudio piloto aleatorizado de Mayo Clinic, evaluando la eficacia y seguridad de Dabigatrán 150 mg como tratamiento en la pancreatitis aguda, un anticoagulante que, además, es un fuerte inhibidor de la tripsina, la conclusión y los resultados de este estudio en curso se publicarán en el 2021. (15). Otro estudio en marcha es la evaluación de la seguridad y eficacia de Infliximab en pacientes con PA, estudio doble ciego placebo controlado que actualmente se encuentra en fase 2. Infliximab es un anticuerpo monoclonal que bloquea al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y que tiene participación importante en la patogénesis y la gravedad de la



pancreatitis aguda; se estima que su conclusión y resultados se publiquen en abril del 2021 (15).

A nivel global, junto con las medidas expuestas anteriormente, se deben contemplar las pautas del manejo médico, como la nutrición enteral temprana, tromprofilaxis, profilaxis de sangrado digestivo, evaluar para síndrome compartimental, identificar disfunción orgánica y una vigilancia activa por infección.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con esfinterotomía, se emplea principalmente en pacientes con pancreatitis de etiología biliar, con una tasa de éxito superior al 90% y está indicada en aquellos pacientes que tienen evidencia de colangitis superpuesta en las primeras 24-72 horas; además, es una opción terapéutica razonable, en pacientes con coledocolitiasis documentada en imágenes o hallazgos clínicos altamente sugestivos de obstrucción biliar sostenida (ictericia, función hepática alterada, o vía biliar persistentemente dilatada) que condicionan a un empeoramiento clínico (4), empero, en estos se debe tratar de investigar la causa del incremento de enzimas hepáticas mediante otras técnicas de imagen menos cruentas como ecografía transabdominal, CPRM o USE antes de plantear la CPRE. (12)

Los pacientes con pancreatitis litiásica están expuestos a un mayor riesgo de recidiva y adquiere suma importancia elegir el momento idóneo para realizar la colecistectomía, ya sea durante el mismo internamiento o, después de la resolución del proceso inflamatorio en caso de pacientes que hayan tenido complicaciones pancreáticas locales (flemón grande que se extiende hasta el hilio hepático). (1)

La CPRE no tiene beneficio en PA leve, como

prueba diagnóstica antes de colecistectomía, o en ausencia de las características mencionadas anteriormente (4). Con respecto a la colecistectomía en los casos de pancreatitis biliar, una revisión sistemática de 9 estudios con 998 pacientes con pancreatitis biliar, demostró que la colecistectomía temprana (en el mismo internamiento), se asocia con menor incidencia de admisiones recurrentes por pancreatitis, colecistitis y cólico biliar (6), además, la incidencia de pancreatitis recidivante puede ser de hasta el 60-80% en los meses siguientes (15). La colecistectomía laparoscópica, colangiografía intraoperatoria e instrumentación biliar laparoscópica es una estrategia que ha demostrado ser segura en pacientes con PA no severa (12). Los pacientes con un episodio grave de pancreatitis biliar deben ser sometidos a colecistectomía después de la resolución de la pancreatitis y las consiguientes complicaciones locales (15). Las complicaciones de la pancreatitis se clasifican en locales y sistémicas (tabla 3.), las cuales tienen diferentes tiempos de aparición en la evolución de la enfermedad.

Complicaciones locales	Complicaciones sistémicas
Colecciones líquidas peripancreáticas	Shock hipovolémico
Necrosis peripancreática y pancreática (estériles o infectadas)	Falla renal
Pseudoquistes	Insuficiencia respiratoria (derrame pleural, atelectasias, síndrome distress respiratorio del adulto)

Tabla 4. Complicaciones de la pancreatitis aguda



La pancreatitis necrótica aumenta la severidad y mortalidad. Esta constituye el 20% de los casos y su “método diagnóstico de oro”, para esta y las demás complicaciones locales, es la tomografía axial computarizada (TC) con medio de contraste. Sin embargo, existen limitaciones a su uso, debido a que no debe realizarse antes de las primeras 72 horas. La necrosis puede existir como una o varias áreas necróticas focales o difusas en el parénquima que abarque > 30% o de > 3 cm de tamaño o en la grasa peripancreática. Puede ser estéril o infectada. Las guías de del Colegio Americano de Gastroenterología no recomiendan el uso de profilaxis antibiótica en necrosis estériles (recomendación alta, moderada cualidad de evidencia 8). Después de 7-10 días, la infección debe sospecharse si no existe mejora o aumenta el deterioro clínico del paciente. Deben iniciarse antibióticos profilácticos (recomendación alta, moderada evidencia8), posterior a la toma de cultivos necesarios, entre ellos, aspiración con aguja fina, guiada por TC. En cuanto a la presencia de infección, esta podría manejarse conservadoramente con antibióticos como quinolonas, carbapenémicos y metronidazol o por medio de drenajes percutáneos o de métodos más invasivos como el desbridamiento quirúrgico, siempre individualizando el contexto clínico del paciente.

Las colecciones líquidas peripancreáticas y los pseudoquistes suelen aparecer en las primeras 4 semanas posterior al inicio del cuadro de pancreatitis, de igual forma, pueden ser estériles o infectadas. Ambas complicaciones contienen material líquido y homogéneo. La diferencia clave entre ambas se debe a la pared bien definida que posee el pseudoquiste en contraste con la colección líquida. Suelen resolver espontáneamente, sin embargo, en ocasiones

el drenaje del pseudoquiste es requerida. Sus indicaciones son: dolor persistente, obstrucción gástrica o duodenal, obstrucción biliar, ascitis, derrame pleural, aumento de tamaño progresivo durante el seguimiento imagenológico, signos de infección o sangrado, la posibilidad de malignidad quística pancreática y el tamaño >6 cm (16). La primera línea terapéutica es el drenaje transmural guiado por endoscopia.

Los pseudoquistes persisten por la comunicación con el conducto pancreático principal o la estenosis distal del conducto. En estas situaciones debe evitarse el drenaje percutáneo por el riesgo de una fistula pancreática externa (1). La opción preferida es el drenaje interno guiado por US hacia el estomago, duodeno o la colocación transpapilar de una endoprótesis en el conducto pancreático.

El tratamiento de las complicaciones locales se basa en el estadio clínico, evolución del paciente y la respuesta deficiente al tratamiento conservador. Debe utilizarse vigilancia estrecha con la medición regular de marcadores inflamatorios como PCR y TAC con protocolo pancreático, si se sospechan complicaciones locales.

Algunos pacientes requieren cirugía mínima invasiva que no responden al tratamiento escalonado, como desbridamiento retroperitoneal con asistencia de video, necroseptomía transgástrica endoscópica y, en casos más severos en presencia de síndrome compartimental abdominal se quiere descompresión abdominal abierta. (1)

Entre otras complicaciones, la fístula pancreático entérica suele tener una incidencia del 3-10% (17) en un periodo de 10-90 días posterior



al cuadro de pancreatitis. Mayoritariamente se deben a necrosectomía. La rotura de un pseudoquiste/quiste suele ser debido, bien a la cavidad abdominal o mediante una fístula hacia el tracto gastrointestinal, siendo el colon el órgano más frecuentemente afectado seguido del estómago y duodeno.

Debe tomarse en cuenta en pacientes que asocien vomitos, diarrea y hemorragia digestiva. El diagnóstico se realiza por medio de TAC con medio de contraste, a pesar de su menor sensibilidad en comparación con la CPRE. La presencia en una TAC convencional de aire en el interior de una zona de necrosis pancreática, puede indicar bien su infección o fistulización hacia tracto digestivo.

Cuando se documentan fístulas en el tracto digestivo superior, usualmente pueden abordarse de manera conservadora (dieta absoluta, antibióticos y soporte nutricional). En contraste, las fístulas dirigidas hacia el colon, raramente responden a medidas conservadoras, presentan una mortalidad del 17-67% y su tratamiento más frecuente es el quirúrgico, el cual se basa en 2 técnicas; derivación mediante ileostomía o colostomía y resección del tramo colónico afectado. (17)

En casos de falla orgánica: puede desarrollarse en cualquier etapa de la pancreatitis. Se relaciona con una respuesta proinflamatoria temprana o aparece de manera secundaria a complicaciones locales infecciosas. Por lo general se acompaña de SIRS tardía y síndrome de disfunción/falla multiorgánica.

La falla orgánica se califica con los sistemas de Marshall o SOFA. Los tres sistemas orgánicos más afectados con más frecuencia son

Al ingreso	Durante las siguientes 48 horas
>55 años	Disminución del Hto >10 puntos
Leucocitos >16.000 m3	BUN >5 mg/dL
Glicemia >200 mg/dL	Calcio sérico <8 mg/dL
LDH sérica >350 U/L	PO2 <60 mmHg
AST >250 U/dL	Déficit de base >4 meq/L
	Secuestro estimado de líquido >6 L

Tabla 6. Signos pronósticos de Ranson alitiásica

Al ingreso	Durante las siguientes 48 horas
>70 años	Disminución del Hto >10 puntos
Leucocitos >18.000 m3	BUN >2 mg/dL
Glicemia >220 mg/dL	Calcio sérico <8 mg/dL
LDH sérica >400 U/L	Déficit de base >5 meq/L
AST >250 U/dL	Secuestro estimado de líquido >4 L

Tabla 7. Signos pronósticos de Ranson litiásica



## CONCLUSIÓN

Adquiere especial importancia el abordaje precoz y la aplicación correcta de las escalas para determinar la severidad del cuadro, además, tener en cuenta la posibilidad, ante el deterioro o la no mejoría clínica, de una

disfunción multiorgánica que confiere una alta mortalidad. Con base en las actualizaciones más recientes de los ensayos clínicos, se evidencia la importancia de un manejo preferiblemente conservador y, ante un cuadro más severo, de ser necesario, un manejo mínimamente invasivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mullholland, M. 2017. Greenfield's Surgery Scientific Principles (6th edition) Wolters Kluwer.
2. Guidi M Curvale C Pasqua A et al. Actualización en el manejo inicial de la pancreatitis aguda. Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(4):307-323
3. Valdivieso Herrera, M., Vargas Ruiz, L., Arana Chiang, A., & Piscocoya, A. (2016). Situación epidemiológica de la pancreatitis aguda en Latinoamérica y alcances sobre el diagnóstico. Retrieved 26 May 2020, from <https://www.redalyc.org/pdf/1993/199346231005.pdf>
4. Forsmark, C., Swaroop Vege, S., & Wilcox, M. (2016). Acute Pancreatitis. The New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMra1505202.
5. Losada Morales H, Troncoso Trujillo A, San Martín Ferrada P, Curitol Sánchez S. Comparación entre uso y no uso de antibióticos profilácticos en pancreatitis aguda grave. Ensayo Clínico Aleatorizado. Reporte preliminar. Rev. Cirugía. 2020;72(3). Disponible en: doi:10.35687/s2452-45492020003579
6. Álvarez Aguilar, P., & Dobles Ramírez, C. (2019). Pancreatitis aguda: fisiopatología y manejo inicial. Retrieved 29 May 2020, from [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022019000100013#B19](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000100013#B19)
7. Robbins LS, Cotran SR, Kumar V. Patología Estructural y Funcional. 10ma ed. España: Elsevier 2018.
8. Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J., & Vege, S. S. (2013). American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. The American Journal of Gastroenterology, 108(9), 1400 -1415. doi:10.1038/ajg.2013.218
9. Guerrero, A., Flores de Miguel, Á., & Alvillos, A. (2019). Pancreatitis aguda. Protocolo diagnóstico y terapéutico. doi:10.1016/j.med.2019.10.008



10. Ortiz Morales, C. M., Girela Baena, E. L., Olalla Muñoz, J. R., Parlorio de Andrés, E., & López Corbalán, J. A. (2019). Radiología de la pancreatitis aguda hoy: clasificación de Atlanta y papel actual de la imagen en su diagnóstico y tratamiento. *Radiología*. doi:10.1016/j.rx.2019.04.001
11. Romero Urquhart, G. (2017). Acute Pancreatitis Imaging: Overview, Radiography, Computed Tomography. Retrieved 29 May 2020, from <https://emedicine.medscape.com/article/371613-overview>
12. Boadas, J., Balsells, J., Busquets, J., Codina-B, A., Darnell, A., Garcia-Borobia, F., ... Molero, X. (2015). Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia, Societat Catalana de Cirurgia y Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterología y Hepatología*, 38(2), 82–96. doi:10.1016/j.gastrohep.2014.09.006
13. Álvarez-López, F., Gómez-Cruz, Á., Cruz-Miranda, A., Martínez-Villaseñor, E., Alonzo-García, C., & González-Álvarez, R. et al. (2020). Utilidad diagnóstica y pronóstica del tripsinógeno-2 urinario en pacientes con pancreatitis aguda. Retrieved 29 May 2020, from <https://www.medigraphic.com/cgi-in/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85141>
14. Zertuche Cáceres, A., Calderón Du Pont, D., & Hernandez Buen Abad, J. (2018). Análisis retrospectivo intrahospitalario del requerimiento de líquidos en pancreatitis aguda [Ebook] (63rd ed., pp. 169-175). Ciudad de Mexico: Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/analesmedicos>
15. Hines, O., & Pandol, S. (2019). Pancreatitis aguda grave. Retrieved 29 May 2020, from <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=95288&pagina=1>
16. Gómez Zuleta, M. A., Lúquez Mindiola, A. J., & Ruíz Morales, O. F. (2017). Drenaje de pseudoquiste pancreático guiado por ecoendoscopia sin fluoroscopia: serie de casos. *Revista Colombiana De Gastroenterología*, 32(2), 160 - 165. <https://doi.org/10.22516/25007440.143>
17. Merino Rodríguez, E., Borobia Sánchez, R., Ramia Ángel, J. M., Rebolledo Olmedo, S., de la Plaza Llamas, R., & Miquel Plaza, J. (2016). Fístula pancreático-colónica espontánea en paciente con pancreatitis aguda grave. *Gastroenterología y Hepatología*, 39(3), 221-223. doi:10.1016/j.gastrohep.2015.03.002



# Anemia de diamond-blackfan

## Diamond-blackfan anemia

Pág. 63,68

Recibido: 22-05-2020

Aceptado: 02-09-2020

Dra. Sofía Gallo Durán<sup>1</sup>

Dra. Alina Castillo Jiménez<sup>2</sup>

Dra. Gloriana Villalobos Alvarado<sup>3</sup>

---

1,2,3. Médico general, investigador independiente, San José, Costa Rica.

### RESUMEN

La anemia de Diamond-Blackfan es una enfermedad infrecuente, congénita, autosómica dominante, en la que el defecto principal es la mutación en una proteína ribosomal. Se caracteriza por una aplasia eritroide que da como resultado una anemia macrocítica normocrómica de inicio en la infancia y asocia malformaciones congénitas y susceptibilidad a padecer malignidades. El diagnóstico está basado en factores clínicos y moleculares. El tratamiento inicial son transfusiones sanguíneas y corticoesteroides; pero en la actualidad, el único tratamiento curativo conocido es el trasplante alogénico de células madre, hematopoyéticas de un donador compatible.

### PALABRAS CLAVE

Anemia Aplásica, Anemia de Diamond-Blackfan, Médula Ósea, Enfermedades Genéticas Congénitas, Anomalías Congénitas

### ABSTRACT

Diamond-Blackfan anemia is a rare, congenital, autosomal dominant disease in which the main defect is a mutation in a ribosomal protein. It is characterized by erythroid aplasia that results in normochromic macrocytic anemia, this disease begins in childhood and associates congenital malformations and susceptibility to malignancies. The diagnosis is based on clinical and molecular features. The initial treatment is blood transfusions and corticosteroids; but currently the only known curative treatment is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a compatible donor.

### KEY WORDS

Anemia, Aplastic, Anemia, Diamond-Blackfan, Bone Marrow, Genetic Diseases, Inborn, Congenital Abnormalities



## INTRODUCCIÓN

La anemia de Diamond-Blackfan (ADB) también llamada anemia hipoplásica congénita, es una enfermedad congénita caracterizada por una aplasia celular asociada a anomalías de la médula ósea, malformaciones congénitas y predisposición para desarrollar malignidades. (1,2,3). Es una enfermedad rara, autosómica dominante en su mayoría, pero también puede ser esporádica (4). Está causada por una serie de mutaciones y deleciones en genes de proteínas ribosomales (5).

La mayoría de los individuos con este padecimiento suelen presentar síntomas en el transcurso del primer año de vida, sin embargo, los síntomas se pueden presentar en cualquier momento de la vida (6). El síntoma principal es la anemia macrocítica normocrómica, con reticulocitopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos y una aplasia eritroide (7,8). Además de la anemia y las anomalías de la médula ósea, se asocian malformaciones congénitas (6). No obstante, en la actualidad es cada vez mayor el número de casos que no cumple los criterios clínicos (7).

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1936, sin embargo, fue hasta 1938 que los doctores Louis Diamond y Kenneth Blackfan describieron el síndrome de anemia hipoplásica (1). Inicialmente, era clasificada como una enfermedad inmunológica y, fue hasta 1999, que se descubrió que era una enfermedad genética, específicamente un problema en una proteína de los ribosomas (2,3). En el 2005, fue la primera enfermedad que se relacionó con una función alterada del ribosoma y, fue la primera clasificada como ribosomopatía (3,9).

La revisión bibliográfica tiene como objetivo recopilar información y evidencia actual sobre

la definición, el diagnóstico y el tratamiento de la anemia de Diamond-Blackfan con el fin de utilizar la evidencia clínica para diagnosticar precozmente la enfermedad y tratarla de la mejor manera.

## MÉTODO

Para la elaboración de la siguiente revisión bibliográfica, se utiliza la búsqueda avanzada en PUBMED, UptoDate, Google Scholar, Cochrane Library, Scielo, Jaypee Digital, MEDLINE, Clinical Key, Scopus, EBSCO, Ovid, como bases de datos para información electrónica. Durante la investigación se indaga en publicaciones sobre diagnóstico y manejo de la anemia de Diamond-Blackfan, siendo estos los resultados seleccionados al ingresar palabras claves, tales como: Anemia Hipoplásica Congénita, Anemia de Diamond-Blackfan, Médula Ósea, Enfermedades Genéticas Congénitas, Anomalías Congénitas. Al realizar la búsqueda se utiliza los siguientes criterios de inclusión: publicaciones entre el 2016-2020, en idioma inglés. Posteriormente se realiza un proceso de exclusión para los artículos no relacionados con pacientes con Anemia de Diamond-Blackfan. Al finalizar el proceso, se selecciona un total de 15 artículos; con lo que se procedió a una recopilación, revisión y organización bibliográfica para la realización del artículo.

## DEFINICIÓN

La ADB es una enfermedad genética, autosómica dominante (10); donde todas las mutaciones de proteínas ribosomales halladas actualmente son heterocigotas, las homocigotas son incompatibles con la vida (9). Es un tipo de anemia infrecuente, caracterizada



por ser macrocítica, sin otras características de anemia megaloblástica, y normocrómica, que usualmente es diagnosticada en la infancia temprana (10,11). Además de la anemia, presenta un cuadro clínico de insuficiencia o ausencia de precursores de glóbulos rojos en una médula ósea por lo demás sana (10), reticulocitopenia, retraso del crecimiento y aumento de la adenosina desaminasa de los eritrocitos (6,11). Puede presentar malformaciones congénitas, que son más frecuentes en la zona de la cabeza, cuello, corazón, extremidades superiores y sistema urinario (6,11). Las malformaciones se presentan en aproximadamente el 50% de los pacientes (1), algunas de ellas están ligadas a una mutación en una proteína ribosomal específica (2). Los pacientes con ADB tienen mayor riesgo de desarrollar malignidad, tanto de origen sólido o hematológico (11).

### EPIDEMIOLOGÍA

La ADB es una enfermedad muy infrecuente, tiene una incidencia de 1-4 casos por cada 50000 recién nacidos vivos. Ambos sexos se ven afectados por igual y no se ha identificado ninguna predisposición étnica (4,12). Aproximadamente el 90% de los pacientes son diagnosticados en el primer año de vida, y un 35% es diagnosticado en el primer mes de vida (13).

### DIAGNÓSTICO

La ADB se debe sospechar en lactantes pequeños (en el primer año de vida), que presenten malformaciones congénitas, palidez, falla para progresar y que se documente anemia severa con reticulocitopenia (13,15). Existen unos criterios diagnósticos (tabla 1) los cuales deben estar todos presentes, y de no estarlo,

existen criterios de soporte que ayudan al diagnóstico (12,13).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	
1.	Anemia macrocítica normocrómica en el primer año de vida
2.	Reticulocitopenia
3.	Médula ósea normo celular con deficiencia selectiva de precursores eritroides
4.	Conteo leucocitario normal o ligeramente disminuido
5.	Conteo plaquetario normal o ligeramente aumentado
CRITERIOS DE SOPORTE MAYOR	
1.	Mutación genética clásica de ADB
2.	Antecedente heredo familiar positivo
CRITERIOS DE SOPORTE MENOR	
1.	Hemoglobina fetal elevada
2.	Anomalías congénitas
3.	Actividad elevada de la adenosina desaminasa de los eritrocitos
4.	Sin evidencia de otro síndrome de insuficiencia de médula ósea

Bibliografía (12,13,14)



El diagnóstico es probable si se cumple uno de los siguientes: todos los criterios diagnósticos están presentes; tres criterios diagnósticos más un criterio de soporte mayor; dos criterios diagnósticos y tres criterios de soporte menor; un criterio de soporte mayor y tres criterios de soporte menor (13).

Posterior al diagnóstico clínico, se debe tomar muestra de sangre que incluya estudio de recuento sanguíneo completo y reticulocitario. Se debe tomar biopsia de médula ósea y estudios moleculares (15). Además, es necesario descartar una infección por Parvovirus B19 mediante serologías (4).

Imagen 1. Frotis de sangre periférica de un paciente con ADB (16)

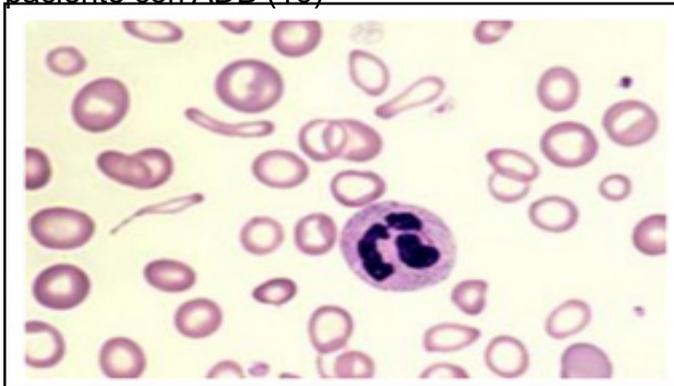


Imagen tomada de revista scielo (<http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v21n4/rpr16417.pdf>).

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Para el diagnóstico molecular, el primer paso es evaluar la médula ósea y caracterizar el fenotipo de la enfermedad (4). La mayoría de las lesiones genéticas en la ADB involucran genes que codifican proteínas ribosómicas (12,15). En un 25% de los casos, la mutación se encuentra en

el gen RPS19, sin embargo, se han identificado al menos 12 genes implicados, donde la mayoría codifican proteínas ribosomales (5). La segunda lesión más común son las grandes deleciones (15-20%), las cuales se han identificado en más de 20 genes (9,14,15). El objetivo inicial es identificar defectos genéticos utilizando técnicas disponibles y comunes como la secuenciación de Sanger y/o el array de hibridación genómica comparativa. Si no se identifica ninguna mutación con estas técnicas, lo siguiente por hacer es la secuenciación del exoma, con el fin de encontrar otra mutación implicada (9,14,15). En un 30%-35% de los pacientes no se demuestra ninguna mutación (7,5).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con enfermedades que presentan deficiencia de la médula ósea. La eritroblastopenia transitoria de la infancia, la anemia hipoplásica severa y la anemia diseritropoyética congénita son parte del diagnóstico diferencial. El parvovirus B19 y algunas otras infecciones virales, pueden presentar deficiencia de la médula ósea (13,14).

## TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento de la ADB son los corticoides y las transfusiones sanguíneas. Aproximadamente un 20% de los niños con esta patología logran la recuperación de manera espontánea luego del tratamiento inicial (11). Las transfusiones sanguíneas se inician al diagnóstico y se mantienen hasta que los niños cumplen 6-12 meses de edad. Posteriormente, se inicia el tratamiento con corticoesteroides (es eficaz en el 80% de los pacientes) con prednisona o prednisolona a dosis de 2mg/kg/día (8,10,14). Una vez que la hemoglobina empieza a aumentar (usualmente a las 4-6 semanas) se disminuyen los esteroides paulatinamente hasta



lograr la mínima dosis eficaz que mantenga la hemoglobina  $\geq 9$  g/dL. Es necesario hacer chequeos periódicos para identificar efectos secundarios de los corticoides (10,13).

Los pacientes que no responden al tratamiento con esteroides y/o que presentan intolerancia a este, van a requerir transfusiones sanguíneas a repetición. Estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar hemosiderosis por transfusión, por lo que requieren chequeos rutinarios. El trasplante de células madre hematopoyéticas de un donante HLA (antígenos leucocitarios humanos) compatible es curativo y se puede utilizar en los pacientes que no responden al tratamiento convencional. Sin embargo, este procedimiento tiene muchos efectos secundarios, por lo que su uso sigue en estudio (8,10).

## CONCLUSIÓN

La anemia de Diamond-Blackfan es una

enfermedad heterogénea, congénita, autosómica dominante, que se acompaña de anemia hipoplásica, malformaciones congénitas y predisposición a enfermedades malignas. A pesar de ser una patología poco frecuente, presenta un reto en la medicina actual, debido al componente genético que constantemente se encuentra en estudio, además de la complejidad que presenta para hacer el diagnóstico. Por lo que es de suma importancia reconocer y sospechar las manifestaciones clínicas, para diagnosticarla a tiempo y tratarla. Los esteroides y las transfusiones sanguíneas son la primera línea de tratamiento y han demostrado una efectividad alta, sin embargo, no son curativos. El único tratamiento curativo es el trasplante de células hematopoyéticas de un donador HLA compatible. El tratamiento de primera línea ha logrado que la mortalidad de esta enfermedad sea baja. Sin embargo, no se ha logrado disminuir la predisposición a malignidades que tienen los pacientes, y que es la principal causa de muerte. Es importante, una vez diagnosticada la ADB, lograr un manejo interdisciplinario para

1. Noel C. Diamond-Blackfan anemia RPL35A: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2019;13(1).
2. van Dooijeweert B, van Ommen C, Smiers F, Tamminga R, te Loo M, Donker A et al. Pediatric Diamond-Blackfan anemia in the Netherlands: An overview of clinical characteristics and underlying molecular defects. *European Journal of Haematology*. 2017;100(2):163-170.
3. Sakamoto K, Narla A. Perspective on Diamond-Blackfan anemia: lessons from a rare congenital bone marrow failure syndrome. *Leukemia*. 2017;32(2):249-251.
4. Gadhiya K, Budh DP. Diamond Blackfan Anemia. [Updated 2019 Nov 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
5. Arbiv O, Cuvelier G, Klaassen R, Fernandez C, Robitaille N, Steele M et al. Molecular analysis and genotype-phenotype correlation of Diamond-Blackfan anemia. *Clinical Genetics*. 2017;93(2):320-328.



6. Li H, Lodish H, Sieff C. Critical Issues in Diamond-Blackfan Anemia and Prospects for Novel Treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2018;32(4):701-712.
7. Ulirsch et al., The Genetic Landscape of Diamond-Blackfan Anemia, *The American Journal of Human Genetics* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.10.027>
8. Khan S. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2019 [cited 13 April 2020]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/hematopoietic-cell-transplantation-for-diamond-blackfan-anemia-and-the-myelodysplastic-syndromes-in-children-and-adolescents?search=anemia%20diamond%20blackfan&source=search\\_result&selectedTitle=1~25&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/hematopoietic-cell-transplantation-for-diamond-blackfan-anemia-and-the-myelodysplastic-syndromes-in-children-and-adolescents?search=anemia%20diamond%20blackfan&source=search_result&selectedTitle=1~25&usage_type=default&display_rank=1).
9. Da Costa L, Narla A, Mohandas N. An update on the pathogenesis and diagnosis of Diamond-Blackfan anemia. *F1000Research*. 2018;7:1350.
10. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman R, Nelson W. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Canada: ELSEVIER; 2016.
11. Aspesi A, Borsotti C, Follenzi A. Emerging Therapeutic Approaches for Diamond Blackfan Anemia. *Current Gene Therapy*. 2018;18(6):327-335.
12. Engidaye G, Melku M, Enawgaw B. Diamond Blackfan Anemia: genetics, pathogenesis, diagnosis and treatment. *The journal of the international Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019;30:67-81.
13. Sandoval C. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2020 [cited 15 April 2020]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/anemia-in-children-due-to-decreased-red-blood-cell-production?search=anemia%20diamond%20blackfan%20sandoval&source=search\\_result&selectedTitle=2~25&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/anemia-in-children-due-to-decreased-red-blood-cell-production?search=anemia%20diamond%20blackfan%20sandoval&source=search_result&selectedTitle=2~25&usage_type=default&display_rank=2)
14. Bartels M, Bierings M. How I manage children with Diamond-Blackfan anaemia. *British Journal of Haematology*. 2018;184(2):123-133.
15. L. Da Costa, Marie.-Franç. O'Donohue, B. van Dooijeweert, et al., Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience, *European Journal of Medical Genetics* (2017), doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.017.
16. Viñas Díaz O, Valdés Sojo C, Alvarez Reinoso S. Anemia de Blackfan Diamond [Internet]. *Scielo.sld.cu*. 2017 [cited 23 August 2020]. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v21n4/rpr16417.pdf>



# Dermatitis Atópica en adultos

## Atopic Dermatitis in adults

Pág. 69,74

Recibido: 06-08-2020

Aceptado: 04-09-2020

Dr. Luis Seas Garita<sup>1</sup>

Dra. Maria Fernanda Ochoa Perez<sup>2</sup>

Dra. Alison Villachica Madriz<sup>3</sup>

1,2,3. Médico general, Caja Costarricense del Seguro Social, Cartago Costa Rica

### RESUMEN

La dermatitis atópica o eczema, es la enfermedad cutánea crónica en recaídas más común, que afecta tanto a niños como adultos en todo el mundo y que, aparece con frecuencia en familias con otras enfermedades atópicas como el asma, la rinitis alérgica y la alergia alimentaria. Se trata de una enfermedad multifactorial que es resultante de la interacción de factores ambientales, defectos en la función barrera y una serie de factores inmunológicos. Este artículo ofrece una visión actualizada de la epidemiología, diagnóstico, tratamiento, prevención y factores que ayudan a disminuir los efectos negativos de la dermatitis atópica en la calidad de vida de los pacientes.

### PALABRAS CLAVE

Dermatitis atópica, eczema atópico, adultos.

### ABSTRACT

Atopic dermatitis, or eczema, is the most common chronic skin disease in relapses, affecting both children and adults worldwide and appearing frequently in families with other atopic diseases such as asthma, allergic rhinitis, and food allergy. It is a multifactorial disease that results from the interaction of environmental factors, defects in barrier function and a series of immunological factors. This article offers an updated view of the epidemiology, diagnosis, treatment, prevention and factors that help decrease the negative effects of atopic dermatitis on the quality of life of patients.

### KEYWORDS

Atopic dermatitis, atopic eczema, adults

### INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria de curso crónico, caracterizada por un intenso prurito y en la que los pacientes suelen asociar antecedentes personales o familiares de atopia. La prevalencia de la DA en



niños se estima entre un 10-20% y en adultos entre 1-3% (1). Su alta prevalencia en la edad pediátrica hace que en ocasiones se subestime el impacto de la enfermedad en edad adulta.

Los adultos con dermatitis atópica tienen una forma persistente en la infancia o con inicio después de los 18 años (2\*). A pesar de que la mayoría de los casos en adultos corresponden a quienes la enfermedad se les presentó en su infancia, pero permanece en su vida adulta, también existe un reducido porcentaje de personas, quienes presentaron eczema atópico por primera vez en edad adulta.

La cronicidad y visibilidad de la enfermedad, junto con síntomas como picazón severa, daño en la piel, dolor y pérdida de sueño pueden tener un efecto profundo sobre la calidad de vida de los pacientes y sus familias (3). Además, el deterioro físico y psicológico que conlleva puede dificultar las relaciones con los demás y conducir al aislamiento social. La presentación clínica de AD incluye prurito, xerosis y lesiones eccematosas, y su patología se caracteriza por interacciones entre defectos de la barrera cutánea y desregulación inmune, con evidencia reciente que sugiere que es un trastorno sistémico (4).

El objetivo de esta revisión es ofrecer una visión actualizada sobre el diagnóstico, tratamiento y otros aspectos relevantes de la dermatitis atópica en adultos, abordando también la orientación precoz de los pacientes y familiares.

## MÉTODO

Se realiza una revisión bibliográfica de los últimos 5 años, principalmente en las bases de datos PubMed y Scielo sobre el tema, tanto en español como en inglés. Además, se abordan aspectos de interés relacionados con

las manifestaciones clínicas, epidemiología, criterios diagnósticos y tratamiento. Los métodos de búsqueda se obtienen a través de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS) y el Sistema de Bibliotecas, documentación e información de la Universidad de Costa Rica (SIBDI). Como parte de la revisión, se excluyeron todos los artículos cuya fecha de publicación sobre pasara los cinco años de antigüedad y que no contenga información relevante para el objetivo del artículo. Los criterios de inclusión se basan en los resultados de las búsquedas en las diferentes bases de datos: “dermatitis atópica”, “prurito”, “alergia en piel”, artículos en español e inglés, principalmente en población adulta.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de DA ha aumentado en todo el mundo a lo largo de los últimos 30 años (5), a tal punto que ahora es una de las enfermedades crónicas más comunes, que afectan a aproximadamente a un quinto de la población en países desarrollados. Es una enfermedad que presenta predilección por la etnia blanca y aquellos que habitan en entornos urbanos, siendo la prevalencia menor en zonas rurales (6).

La prevalencia se ha duplicado o triplicado en países industrializados en las últimas tres décadas, por lo que se puede decir que la cantidad de casos a nivel mundial ha crecido de forma paralela al desarrollo industrial. De todos los casos, un 45% de ellos se presentan antes de los 6 meses, 60% en el primer año y 85% antes de los 5 años (7). La enfermedad suele ser un predecesor de otras enfermedades atópicas, ya que un 50% a 80% de las personas con DA desarrollan asma o rinitis alérgica posteriormente (8).



## ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la dermatitis atópica es de carácter multifactorial, resultando de la interacción de factores genéticos, factores ambientales, defectos en la función barrera, susceptibilidad a infecciones cutáneas y una serie de factores inmunológicos.

En la DA se produce una respuesta de linfocitos de tipo Th2, determinada por factores genéticos y ambientales. Se ha demostrado que los factores genéticos tienen un claro papel en el desarrollo de la DA. Aproximadamente el 70% de los pacientes tienen antecedentes familiares de atopia.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la dermatitis atópica se realiza basado en la anamnesis, los síntomas y signos clínicos. La morfología y distribución de las lesiones en piel pueden ser de gran ayuda. Sin embargo, no se dispone de ningún dato analítico o histopatológico que sea exclusivo de la enfermedad, por lo cual, se deberá tomar en consideración la historia clínica y el examen físico del paciente, así como el curso de la enfermedad para hacer el diagnóstico (7). Los niveles de IgE no son usados en la evaluación de rutina de los pacientes con DA (no todos los pacientes con criterios clínicos de DA presentan sensibilización IgE-mediada) (8). El tipo y la ubicación de las lesiones cutáneas varían con la edad del paciente y el curso y la duración de la enfermedad. En niños menores de 2 años ocurre comúnmente en las mejillas, en niños entre 2 y 12 años se presenta con mayor frecuencia en las zonas flexoras (codo y rodilla, cuello y muñeca), mientras que la DA en adolescentes y adultos, las lesiones tienden a predominar en cara, manos, pies y superficies flexoras.

Se han propuesto diferentes criterios para la

ayuda del diagnóstico, los más utilizados en la actualidad son los del grupo de trabajo del Reino Unido que establecen: (9)

Como criterio mandatorio la evidencia de prurito en piel: lesiones cutáneas pruriginosas (incluido referencia de padres de rascado).

Además de presentar 3 o más de los siguientes hallazgos:

-Historia de afectación de los pliegues cutáneos: fosa antecubital, fosa poplíteas, cara lateral de los tobillos cuello y zona periorbitaria (pliegue de Dennie Morgan)

- Antecedente de asma o rinitis alérgica (o historia de enfermedad atópica en un familiar de primer grado en un paciente menor de 4 años)

- Xerosis generalizada en el último año.

- Inicio antes de los 2 años de vida (no se utiliza en pacientes menores de 4 años)

-Dermatitis flexural visible (En menores de 4 años incluye dermatitis de mejillas, frente, cara externa de las extremidades)

Los criterios de Hanifin y Rajka (publicados en 1980 y modificados en 1997), para la ayuda del diagnóstico dividiéndolo en criterios mayores y criterios menores, los cuales se presentan a continuación (10-11):

### Criterios mayores

1. Prurito
2. Dermatitis crónica y recurrente
3. Morfología y distribución típica
4. Historia familiar o personal de atopia

### Criterios menores

1. Xerosis.
2. Ictiosis, hiperlinealidad palmar o queratosis pilar.
3. Reactividad a pruebas cutáneas inmediata (tipo 1).
4. IgE sérico elevado.
5. Comienzo a temprana edad.



6. Tendencia a infecciones cutáneas (especialmente *S. aureus* y herpes simple) o defecto en la inmunidad mediada por células.
7. Tendencia a dermatitis inespecífica en manos y pies.
8. Eccema del pezón.
9. Queilitis.
10. Conjuntivitis recurrente.
11. Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan.
12. Queratocono.
13. Catarata anterior subcapsular.
14. Oscurecimiento orbitario (ojeras).
15. Eritema o palidez facial.
16. Pitiriasis Alba.
17. Pliegues anteriores del cuello.
18. Prurito al sudar (hipersudoración).
19. Intolerancia a lanas y solventes orgánicos.
20. Acentuación perifolicular.
21. Intolerancia a alimentos.
22. Curso influenciado por factores ambientales o emocionales.
23. Dermografismo blanco.

Cabe destacar que a pesar de tener distintas herramientas como lo son criterios diagnósticos, no necesariamente deben de estar presentes en su totalidad, estos son un complemento y ayudan a orientar acerca de la patología.

## TRATAMIENTO

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para la dermatitis atópica, por lo que los tratamientos están orientados a prevenir la inflamación, las infecciones y al alivio sintomático de la enfermedad. Los fundamentos del tratamiento de la DA se basan en una combinación del cuidado adecuado de la piel, el uso diario de emolientes y el tratamiento antiinflamatorio, evitando el contacto con alérgenos e irritantes provocadores (12).

Los dermatocorticoides tópicos son el tratamiento de primera línea. Su elección dependerá de la localización de las lesiones, tipo de eczema y grado de afectación. Si las lesiones son en cara, cuello o pliegues, se sugiere el uso de corticoides de baja potencia; si las lesiones son agudas y exudativas, se debe utilizar corticoides de potencia media y excipientes poco grasos, como las emulsiones o las cremas, y en eczemas de tipo crónico se emplea corticoides potentes y excipientes más grasos, como las pomadas o los ungüentos (9,12-16).

El tacrolimús puede prescribirse como tratamiento de segunda línea. La fototerapia se usa bastante en los adultos, pero rara vez en los niños. Los tratamientos sistémicos, (ciclosporina, otros inmunosupresores y terapias dirigidas), son excepcionales y la mayoría de las veces deben ser prescritos por equipos especializados (17).

Recomendaciones para el cuidado de la piel en pacientes con DA(18):

- Educar y explicar al paciente y a sus familiares las características de la enfermedad.
- Factores específicos: dieta, aeroalergenos, contactantes.
- Evitar irritantes (productos químicos, perfumes, suavizantes, lejía, ambientador, humo de cigarro, etc)
- Baño con agua templada. No más de 5 a 10 minutos. Usar gel de baño de pH neutro o ácido.
- Tras el baño se debe secar al paciente con una toalla suave, evitando la fricción.
- Aplicar el emoliente inmediatamente



después del baño, en toda la piel (piel húmeda)

- Uso de emolientes diario. Si es necesario dos veces al día (disminuye el prurito y las necesidades de tratamiento con esteroides tópicos).

- El sol y la humedad resultan beneficiosos. Evitar el calor y la sudoración.

- Usar ropa de algodón. Evitar ropas de lana, fibras sintéticas, ropa apretada.

- Cortar las uñas y colocar guantes por la noche para evitar el rascado.

- Evitar el estrés.

- Reconocer los factores desencadenantes.

## CONCLUSIONES

El efecto sobre la calidad de vida de los pacientes en edad adulta y de su familia es considerable y está subestimado.

La atención médica global de un paciente con DA y de su familia no solo debe incluir una educación terapéutica, sino que también debe ser planificada.

Las presentaciones atípicas de dermatitis atópica en adultos representan un desafío clínico.

Se recomienda educar al paciente no solo sobre la enfermedad, sino sobre la importancia de identificar posibles irritantes usados en el día a día, así como el adecuado manejo de estresantes emocionales.

## BIBLIOGRAFÍAS

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387:1109-22
2. Pautt-Lara E, Cala-Castro L, Harris O, et al. Dermatitis atópica de inicio tardío con patrón numular. *Rev Alergia México*. 2019; 66(4):483-487.
3. de Bruin Weller MS, Rockmann H, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA. Evaluation of the adult patient with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2013 Mar;43(3):279-91.
4. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol*. 2016; 137:18-25.
5. Fölster-Holst R. Management of atopic dermatitis: are there differences between children and adults? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28 Suppl 3:5-8.
6. Farreras, Rozman. *Medicina Interna. Dermatitis Atópica*. Edición 17
7. Rivero J. Dermatitis atópica. *Revista medica de costa rica y centroamerica LXXIII* 2016: (620) 711 – 716.



8. Vestergaard C, Deleuran M. Advances in the Diagnosis and Therapeutic Management of Atopic Dermatitis. *Drugs*. 2014;74:757-69.
9. William L Weston, MD, William Howe, MD Dermatitis atópica. (eczema) Patogénesis, manifestaciones clínicas, y diagnóstico. Uptodate, actualizado 30 mayo 2020.
10. Dammak A, Guillet S. Dermatitis atópica del niño. EMC-Tratado de Medicina [Internet]. 2015.
11. Cárdenas Medina A. Dermatitis atópica: los 5 puntos clave para su diagnóstico y manejo. España: Edicus; 2017.
12. Vestergaard C, Deleuran M. Advances in the Diagnosis and Therapeutic Management of Atopic Dermatitis. *Drugs*. 2014; 74:757-69.
13. Nowicki, Roman; et al. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015 Aug; 32(4): 239-249
14. Sathishkumar D, Moss C. Topical Therapy in Atopic Dermatitis in Children. *Indian J Dermatol*. 2016;61(6). Citado en PubMed: PMID: 27904185.
15. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis. Section 2. Management and Treatment of Atopic Dermatitis with Topical Therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71:116-32.
16. Tollefson MM, Bruckner AL. Section on Dermatology. Atopic Dermatitis: Skin-Directed Management. *Pediatrics*. 2014; 134:1735-44.
17. Chong M, Fonacier L. Treatment of Eczema: Corticosteroids and Beyond. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 51:249-62.
18. S. Barbarot, H. Aubert, C. Bernier, et al. Dermatitis Atópica. *ScienceDirect*. 2016;50(4):1-22.
19. Ricardo Alonso Orayne Ekatherina, Rodríguez Sánchez María Beatriz, Hernández Fernández Mariela, Alonso González Maritza. Aspectos de interés sobre dermatitis atópica, su diagnóstico y tratamiento. *Rev.Med.Electrón*. 2019 ;41(2): 496-507.



# Bronquiolitis Aguda por Virus Respiratorio Sincitial en Niños: Revisión Sistémica

## Acute Bronchiolitis due to Respiratory Syncytial Virus in Children: Systemic Review

Pág. 75,85

Recibido: 20-06-2020

Aceptado: 07-09-2020

Dra. Mónica Solano Pochet <sup>1</sup>

---

1. Médico general, Trabajador Independiente, San José, Costa Rica

### RESUMEN

La bronquiolitis aguda por el Virus Respiratorio Sincitial por lo general, es una enfermedad auto limitada del tracto respiratorio inferior. Suele manifestarse inicialmente por síntomas respiratorios superiores, fiebre y posteriormente, síntomas respiratorios inferiores. Tiene una alta prevalencia mundial, con brotes epidemiológicos anuales según la zona geográfica. Se presenta sobre todo en niños menores 2 de años y puede ocasionar infecciones repetidas a lo largo de la vida, ya que parece no otorgar inmunidad protectora. Existen factores de riesgo predisponentes para mayor severidad de la enfermedad. La evaluación se realiza principalmente por la historia clínica y examen físico, aunque existen ciertos estudios complementarios que se pueden realizar. El tratamiento es principalmente de soporte, no existe mayor evidencia científica para un tratamiento específico. Existe la profilaxis

con Palivizumab, esta se reserva para casos específicos. Hay vacunas en etapa de desarrollo.

El pronóstico suele ser bueno, aunque puede asociarse a morbilidad y mortalidad.

### PALABRAS CLAVE

Bronquiolitis, Virus Respiratorio Sincitial, niños, dificultad respiratoria, inmunoprofilaxis, infección tracto respiratorio inferior, Palivizumab.

Abreviaciones: VRS = Virus Respiratorio Sincitial.

### ABSTRACT

Acute Bronchiolitis due to Respiratory Syncytial Virus is usually a self-limiting disease of the lower respiratory tract. Generally, it manifests by upper respiratory tract symptoms. It has a high global prevalence, with annual epidemiological outbreaks depending on the geographical area.



It occurs mainly in children younger than 2 years and can cause repeated infections throughout life, since it does not seem to provide protective immunity. There are predisposing risk factors for greater severity of the disease.

The evaluation is carried out mainly by the medical history and physical examination, although there are certain complementary studies that can be done. The treatment is principally supportive, there is no major scientific evidence for an specific treatment. There is prophylaxis with Palivizumab, this is reserved for specific cases. There are vaccines in developmental stage. The prognosis is mostly good, even though it can be associated with morbidity and mortality.

## KEY WORDS

Bronchiolitis, Respiratory Syncytial Virus, children, respiratory failure, immunoprophylaxis, lower respiratory tract infection, Palivizumab.

## INTRODUCCIÓN

“Bronquiolitis aguda” se refiere a la inflamación y obstrucción del tracto respiratorio inferior (2,3,9), sobre todo de las vías áreas pequeñas como los bronquiolos (9), causando atrapamiento distal del aire acompañado por dificultad respiratoria (1) leve, moderada o severa (4). Es ocasionada en su mayoría por infección del VRS (1, 2, 7,8), especialmente en niños <2 años (2,7,9,10), Es una causa frecuente de enfermedad, consultas médicas y hospitalizaciones (2,4,9). No causa inmunidad permanente, por lo que un mismo paciente puede presentar bronquiolitis a repetición y puede coinfectarse por otros patógenos (1,4,10). Las manifestaciones clínicas van a variar dependiendo de la edad, condiciones socioeconómicas, estado de salud previo, comorbilidades médicas, infección primaria o secundaria, cantidad de episodios

previos, entre otros (4,6).

## METODOLOGÍA

Para la creación de este artículo, se consultaron bases de datos de UpToDate, PubMed, Pediatrics in Review, Clinical Key, The Cochrane para buscar artículos recientes sobre el tema. De los artículos encontrados, se selecciona 10 referencias bibliográficas. Los criterios de inclusión utilizados fueron: A) Periodo de tiempo comprendido entre 2015 a 2020. B) Idioma inglés y español. C) Artículos relacionados con características clínicas, diagnóstico, manejo, tratamiento, prevención. D) Artículos que se relacionaran directamente al VRS en niños. Los criterios de exclusión fueron: A) Artículos relacionados únicamente a adultos, ya que la revisión del tema es orientada a niños. B) Artículos publicados con más de 5 años de antigüedad. Para esto, se utilizaron términos de búsqueda como: “Acute bronchiolitis”, “Bronchiolitis in children”, “RSV in Children”, “Pediatric RSV”, “Pediatric bronchiolitis” combinando con “Clinical features”, “Diagnosis”, “Treatment”, “Prevention” y “management”.

## EPIDEMIOLOGÍA

La bronquiolitis aguda por VRS suele afectar principalmente a niños <2 años (2,9). Suelen ameritar hospitalizaciones principalmente los niños <6 meses y la incidencia aumenta en <90 días (4). El VRS es la causa más común de infección del tracto respiratorio inferior (1,2). Casi todos los niños para la edad de 2 años han sido infectados por VRS por lo menos una vez y la reinfección es común (6). En las áreas tropicales y subtropicales, como Costa Rica, se presentan brotes principalmente en la época lluviosa (2,4,9), aunque pueden presentarse a lo largo del año (4).



## FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo que predisponen a la Bronquiolitis aguda causada por VRS y a mayor severidad, se encuentran: prematuridad, bajo peso al nacer, edad <6 meses, asistencia a guarderías, tener hermanos mayores, exposición al humo de tabaco, enfermedades pulmonares, anomalías cardíacas, inmunosupresos, infección por VIH, Síndrome de Down, síndromes neuromusculares, antecedente hereditario de atopia, lactancia materna <2 meses, vivir a una mayor altitud (>2500 metros), hacinamiento, haber nacido en los 2 meses previos o posteriores al inicio del brote (1,2,4,8,9). Los hombres tienen mayor riesgo de severidad en comparación con las mujeres (2).

## V

La bronquiolitis aguda suele ser causada por una infección viral y en su mayoría por el VRS (1,2,8,9). También, puede ser causada por otros virus respiratorios como el rinovirus (segundo en incidencia) (8,9), adenovirus, coronavirus, bocavirus humano, metaneumovirus, influenza, parainfluenza (1,2,3,8,9), pero en esta revisión, se va a enfocar en el VRS.

El VRS es un virus ARN monocatenario, miembro de la familia Pneumoviridae. Existen 2 subtipos; el A y B. El subtipo A suele causar enfermedad más severa. Sin embargo, ambos subtipos suelen estar presentes en la mayoría de los brotes epidémicos. El periodo de incubación es de 2-8 días en promedio (4). Una infección no complicada suele durar de 1-4 semanas (2). El VRS tiene un alto índice de transmisión y se ocasiona principalmente por contacto directo a través de inoculaciones oculares, en mucosa nasal, por medio de secreciones, fómites e inhalación de gotas de aerosol (4,6).

## FISIOPATOLOGÍA

Posterior al contagio, el VRS se replica en el epitelio nasal causando una respuesta inmune exagerada con aumento de linfocitos, granulocitos y células NK. Al finalizar el periodo de incubación, se comienza a manifestar los síntomas respiratorios superiores. Se da aspiración de las células epiteliales necróticas de nasofaringe ocasionando la infección en el tracto respiratorio inferior.

En el tracto respiratorio inferior, el VRS se replica en la mucosa epitelial de los bronquiolos, comenzando por las células basales, pasando a los neumocitos alveolares tipo 1 y 2, ocasionando la infección en 1-3 días, dando nuevamente una respuesta inmune exagerada, la cual desencadena en descamación de las células epiteliales, infiltración por monocitos, neutrófilos y células T. Generando edema con aumento de la secreción mucosa y obstrucción de la vía aérea, aumento de la resistencia en la vía, atrape aéreo con hiperinflación y por consiguiente atelectasias. La falta de ventilación adecuada conlleva a aumento del trabajo respiratorio e hipoxemia (2,3,4,9).

## Manifestaciones Clínicas

La bronquiolitis por VRS suele tener un curso más severo y más tiempo de hospitalización en comparación con las Bronquiolitis causadas por otros virus (3,8).

**Infección de vías respiratorias superiores:** Inicialmente, se presenta síntomas de infección respiratoria superior por 1-3 días, como rinorrea, congestión, coriza, conjuntivitis, tos y otitis media aguda (2,3,4,9).

**Infección de vías respiratorias inferiores:** Al día 2-3 comienzan las manifestaciones



infección respiratoria inferior con un pico en los 3-5 días de la enfermedad y la siguiente disminución gradual hasta la resolución total (1,3,9). Presentan sibilancias espiratorias, prolongación de la fase espiratoria, crépitos, tos, hipoxemia, uso de músculos accesorios de la respiración, aleteo nasal, dificultad respiratoria aguda, apnea, cianosis y disnea (1,2,4,7,9). Los síntomas son variables según la severidad de la infección. (2,3)

**Dificultad Respiratoria:** se puede manifestar por medio de taquipnea, uso de músculos accesorios de la respiración; retracciones subcostales, intercostales y supraclaviculares, y aleteo nasal (según la severidad se presenta en orden ascendente cefálico, es decir, primero retracciones subcostales y de último el aleteo nasal), hipoxemia, fatiga respiratoria y finalmente fallo respiratorio, requiriendo soporte ventilatorio (2,3,7,9).

**Apnea:** se manifiesta principalmente en <2 meses y prematuros. Los que presentan apneas son más propensos al fallo respiratorio y a requerir soporte ventilatorio (2,3,4,9).

**Fiebre:** Aproximadamente 50% de los pacientes presenta fiebre <38.3°C (2,4,9).

**Deshidratación:** suele ser causada por pérdidas insensibles a través de la fiebre, taquipnea, disminución de las ingestas orales, aumento en la producción de moco, aumento del trabajo respiratorio y vómitos (2, 9). Se manifiesta como aumento del tiempo de llenado capilar (>2 seg), signo del pliegue positivo, mucosas orales secas, llanto sin lágrimas, fontanelas hundidas y disminución de la diuresis (2).

**Neumonía:** El riesgo de presentar neumonía por aspiración aumenta en la infección por VRS (9) y el riesgo para neumonía bacteriana secundaria

se ve aumentado en pacientes hospitalizados por VRS en la unidad de cuidados intensivos (9).

**Secuelas Pulmonares:** Se ha asociado a la presencia de sibilancias recurrentes (4,7) y disminución de la función pulmonar (4).

**Inmunidad:** Aún no está muy claro el rol de la inmunidad celular. El haber tenido una infección por VRS no parece otorgar inmunidad para una infección futura. Sin embargo, en algunos casos se ha observado en individuos que ya han sido infectados por VRS, que las infecciones posteriores pueden ser más leves. Los anticuerpos transplacentarios no confieren inmunidad, pero los niños con altos títulos de anticuerpos si presentan una sintomatología más leve, contrario a los niños con títulos muy bajos de anticuerpos (4).

Por lo general, la enfermedad es auto limitada y su duración depende de la edad, severidad y factores de riesgo (2,4). Los niños <6 meses y los que poseen comorbilidades, suelen tener cuadros más severos que ameritan hospitalización y presentan mayor riesgo de complicaciones, secuelas y de requerir soporte ventilatorio (4).

## EVALUACIÓN

La evaluación de los niños con sospecha de Bronquiolitis aguda por VRS, por lo general solo requiere de la historia clínica, examen físico (1,2,9) y oximetría de pulso (9).

**Historia Clínica:** Los niños con bronquiolitis moderada a severa se suelen presentar del día 3-6 del inicio de la enfermedad a la consulta o a los servicios de emergencias por síntomas del tracto respiratorio inferior y en algunos casos por dificultad respiratoria. Usualmente, refieren la presentación de síntomas del tracto respiratorio



superior 1 a 3 días previos (2,9,10).

**Examen Físico:** En el examen físico se suele encontrar a la inspección; taquipnea, uso de músculos accesorios de la respiración y tos. A la auscultación pulmonar; sibilancias espiratorias, fase espiratoria prolongada y crépitos. A la percusión torácica; hiper resonancia. En la oximetría de pulso se encuentra hipoxemia (saturación de oxígeno <95%). Otros hallazgos pueden ser otitis media aguda, faringitis y conjuntivitis (9). Si al momento del examen físico el paciente se encuentra con dificultad respiratoria, también se puede observar aleteo nasal, cianosis y datos de deshidratación (2,9).

**Evaluación de la Severidad:** La bronquiolitis aguda severa se define por un aumento persistente en el esfuerzo respiratorio y de la hipoxemia, apnea, cianosis o fallo respiratorio agudo (9,10).

**Indicaciones para la Hospitalización:** Las indicaciones son variables, pero se toman en cuenta ciertos aspectos como; hipoxemia con o sin hipercapnia (tensión arterial o capilar de CO<sub>2</sub> >45 mmHg), dificultad respiratoria de moderada a severa, la cual se manifiesta por uso de músculos accesorios de la respiración, aleteo nasal, taquipnea, disnea y cianosis, apnea, letargo, apariencia tóxica, deshidratación, dificultad para la alimentación, problemas sociales y padres no aptos para el cuidado (10).

**Indicaciones para egresar a un paciente hospitalizado:** Paciente estable respirando aire ambiente con ingestas adecuadas, frecuencia respiratoria en menores de 6 meses <60 rpm, en niños de 6 a 12 meses <55 rpm y en mayores de 12 meses <45 rpm, cuidadores aptos y educación a la familia sobre signos de alarma y medidas (10).

**Indicaciones para re consultar:** aumento del trabajo respiratorio, dificultad respiratoria, apnea, cianosis, agotamiento, disminución o falta de ingestas, nueva aparición de fiebre, signos de deshidratación (10).

**Seguimiento en pacientes ambulatorios:** se debe dar seguimiento cada 1-2 días según la severidad y duración de los síntomas. En los niños que no evolucionan como se esperaba, se debe pensar en diagnósticos diferenciales y en estudios adicionales (10).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es básicamente clínico (2). Se debe sospechar una Bronquiolitis aguda por VRS en los niños que presenten características epidemiológicas y clínicas compatibles (4).

La sospecha clínica, suele ser suficiente y la identificación del patógeno no va a incidir propiamente en el manejo (1,3). Se suele intentar identificar el patógeno principalmente para fines epidemiológicos, control de infecciones nosocomiales o en casos muy específicos donde la identificación del VRS si puede influir en el manejo (3,4,9). Estos casos serían los <90 días de edad con fiebre (9), pacientes inmunocomprometidos, inmunocompetentes con enfermedad respiratoria recurrente, niños de cualquier edad con una presentación clínica severa o inusual, hospitalizados con una infección del tracto respiratorio inferior aguda (4,9).

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

El diagnóstico por medio de laboratorios se puede hacer mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), prueba rápida de detección de antígeno (RADT por sus siglas en inglés) y cultivo viral (4,8) La



muestra, se suele obtener de las secreciones respiratorias. La forma ideal de obtenerla es por medio de un lavado nasal o de no poder realizarlo, por medio de un hisopado nasal. En los pacientes intubados o a quienes se les realizará una broncoscopia, se deben tomar las muestras de un aspirado traqueal o de un lavado broncoalveolar (4). El lavado nasal se debe realizar idealmente sosteniendo al niño en un ángulo de 45°, aplicar en cada fosa nasal de 1 a 3 ml de solución salina, posteriormente se realiza la succión con un catéter suave y delgado (9).

**Cultivo Viral:** El método diagnóstico definitivo es el aislamiento del VRS en células epiteliales tipo 2. Se suele observar una morfología de placa con formación de sincitios y tinción inmunofluorescente (4). El problema del cultivo es que se tardan desde 4 días hasta 2 semanas para obtener los resultados y no suele estar disponible para el momento de toma de decisiones médicas (4,9), por lo cual no se utiliza rutinariamente (4).

**PCR:** Tiene un panel más extenso para virus respiratorios, por lo que puede detectar múltiples patógenos (9). Suele ser más costosa que el RADT, pero tiene una alta sensibilidad y no se ve afectada por la administración pasiva de anticuerpos para VRS, por lo cual se prefiere sobre el RADT (4).

**RADT:** Tiene la ventaja de ser más económica. Puede haber falsos negativos, como por ejemplo en los pacientes tratados con Palivizumab por interferencia, por lo que se prefiere la PCR. Otra ventaja, es la rapidez con la cual se obtiene el resultado (30 minutos aproximadamente) (4). Detecta VRS, adenovirus, influenza y parainfluenza. Tiene una especificidad y sensibilidad relativamente altas, de un 80-90% (9).

**Inmunofluorescencia directa o indirecta:** Es otro método alternativo, el cual identifica VRS, adenovirus, influenza, parainfluenza, entre otros (9).

**Gases arteriales:** pueden ser necesarios en los pacientes con dificultad respiratoria para su evaluación.

**Radiografía de Tórax:** La Asociación Americana de Pediatría no recomienda su uso rutinario, ya que usualmente no correlaciona con la severidad, no ayuda directamente con el manejo, se presta para confusiones y sobre indicación de antibióticos (2,3,9). Se deben considerar principalmente cuando se sospechan otros diagnósticos diferenciales o cuando el paciente no mejore como se esperaría (9). En la radiografía los hallazgos suelen ser inespecíficos, se suele observar hiperinflación, engrosamiento peribronquial, infiltrados alveolares y atelectasias (2,3,9).

**Oximetría de pulso:** como medida aislada no es confiable, esta se debe acompañar por la clínica del paciente para poder correlacionarla e identificar hipoxemia, severidad y necesidad de oxígeno suplementario (2,3).

**Diagnósticos Diferenciales:** La bronquiolitis aguda por VRS debe ser diferenciada de otros diagnósticos agudos y crónicos como: Bronquiolitis por VRS con coinfección por otros virus, bacterias, bacterias atípicas, hongos y parásitos, bronquiolitis causada por otros patógenos como el rinovirus, adenovirus, coronavirus, influenza, parainfluenza, metaneumovirus y bocavirus humano, infección por Bordetella pertussis, neumonía viral, bacteriana o por aspiración, enfermedad pulmonar crónica, asma y exacerbaciones asmáticas, hiper reactividad bronquial,



sibilancias recurrentes, aspiración de cuerpo extraño, enfermedades cardíacas congénitas e insuficiencia cardíaca. Esta diferenciación, se puede realizar mediante características clínicas, datos epidemiológicos y en casos necesarios exámenes complementarios (1,4,9).

## TRATAMIENTO

**Manejo general:** la bronquiolitis aguda por VRS se trata de la misma forma que las causadas por otros patógenos (5). En su mayoría el tratamiento será de soporte. La guía inicial para el tratamiento se fundamenta en la evaluación de la oxigenación e hidratación del paciente. Las medidas incluyen la constante evaluación del estado clínico y en casos necesarios el soporte respiratorio y de fluidos (2,5,10). A continuación, se describen dichas medidas.

**Hidratación:** Se deben monitorear las ingestas y pérdidas en todos los pacientes con bronquiolitis aguda, ya que las pérdidas tienden a superar las ingestas causando deshidratación, se podría monitorear la diuresis urinaria (10). Dependiendo del grado de deshidratación, se puede hidratar oralmente, con sonda nasogástrica o intravenosa (1,2).

**Soporte respiratorio:** Se debe dar de forma escalonada adecuándose a las necesidades. Se intenta mantener una saturación de oxígeno >90%. Se puede utilizar según la severidad del caso desde cánula nasal, presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) hasta intubación endotraqueal. Se suele iniciar oxígeno cuando la clínica lo indique y si la saturación de oxígeno es <90% (10). El uso de cánula nasal con oxígeno humidificado y el CPAP podrían disminuir el trabajo y esfuerzo respiratorio, mejorar el intercambio gaseoso, disminuir la necesidad de escalar en tratamientos adicionales y evitar la

intubación endotraqueal (2,10). La intubación endotraqueal puede llegar a ser necesaria en pacientes con síntomas respiratorios severos, hipoxemia y/o crisis de apnea (10).

**Succión nasal:** Para ayudar con la obstrucción de vías aéreas superiores ocasionada por la producción de moco, se puede realizar una succión nasal suave con gotas de solución salina y aspiración mecánica. Si la succión se realiza muy profunda puede ocasionar trauma del epitelio con el consiguiente aumento de edema e irritación y prolongación de los síntomas (1,2,10).

**Ribavirina:** Es un análogo nucleósido aprobado con un costo económico elevado, el cual tiene una buena actividad in vitro contra el VRS, pero su eficacia clínica no ha sido comprobada propiamente. Se debe reservar para pacientes inmunosupresos (5,10) o transplantados de médula ósea, corazón o pulmón con infección severa, ya que se observa una reducción en la morbilidad y mortalidad con su uso temprano. Se puede utilizar de forma oral o nebulizada, solo o en combinación con otras medidas terapéuticas. Debe ser utilizada cuidadosamente en asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que se ha asociado a broncoconstricción. Efectos adversos: broncoespasmo, tos, disnea, deterioro de la función pulmonar, leucopenia, anemia hemolítica, síntomas neuropsicológicos, brotes, irritación conjuntival (5).

**Broncodilatadores:** En infecciones severas se puede realizar una prueba con broncodilatadores inhalados y si hay una respuesta positiva se podrían utilizar (10). Se recomiendan en hiper reactividad bronquial o exacerbaciones asmáticas causadas por VRS (2,6). La epinefrina racémica y los agonistas  $\alpha$  no deben ser utilizados (2). No se dan rutinariamente (10).



**Solución salina hipertónica nebulizada:** se podría utilizar en bronquiolitis severa en el servicio de emergencias en casos seleccionados, usualmente no se recomienda (1,2,10).

**Corticoesteroides:** Se pueden considerar en pacientes inmunocomprometidos analizando cada caso individualmente, en pacientes con hiper reactividad bronquial o exacerbación asmática causada por el VRS. No se da rutinariamente (5,10).

**Antibióticos:** No se recomienda su uso, a menos que haya una infección bacteriana concomitante (1,2,10).

**Heliox:** es una mezcla de helio con oxígeno de 70/30 u 80/20, no se recomienda su uso rutinario, ya que no se han comprobado beneficios mayores con su uso (10).

**Descongestionantes y jarabes para la tos de venta libre:** No se recomiendan, porque no se ha probado su efectividad en la bronquiolitis aguda por VRS y podrían causar mayores efectos adversos que beneficios (10).

**Fisioterapia de tórax:** no hay suficiente evidencia sobre sus beneficios (1,2), podría aumentar la irritabilidad y el distrés respiratorio en los niños, por lo que no se indica (10).

## INMUNOPROFILAXIS

Ciertos estudios epidemiológicos sugerían que los pacientes con títulos altos de anticuerpos neutralizadores maternos para el VRS desarrollaban una presentación clínica menos severa, aunque no previnieran la infección propiamente, por lo que se desarrollaron agentes inmunoprolácticos (6).

## PALIVIZUMAB:

Es un anticuerpo monoclonal humanizado (5,6,10) contra la proteína F de la glicoproteína, con un alto costo económico (6). Es utilizado para la prevención de la enfermedad severa en pacientes de alto riesgo (3,5,6,10). Se administran 15 mg/Kg intramuscular 1 vez al mes con un máximo de 5 dosis y con un intervalo de 35 días entre dosis (5,6). Las 5 dosis administradas, otorgan 6 meses de protección (3).

Está indicado en pacientes con: (6)

- **Prematuridad:** Se da al inicio de la época del VRS a los pacientes prematuros con un nacimiento antes de las 28 semanas con 6 días y que son menores de 12 meses de edad. En prematuros con edad gestacional de 29 a 32 semanas, se recomienda evaluar cada caso analizando los factores de riesgo (2,3,6).

- **Broncodisplasia pulmonar:** Se administra en los 6 meses previos del brote por VRS a <1 año en general y en <2 años que requieran tratamiento médico (3,6).

- **Anormalidades pulmonares:** Se debe evaluar cada caso individualmente (3,6).

- **Fibrosis Quística:** No se recomienda a menos que el niño tenga otra indicación adicional para el medicamento, ya que los beneficios en Fibrosis quística no han sido bien estudiados (6).

- **Enfermedad cardíaca congénita:** Cada caso debe ser analizado individualmente y consultado con el cardiólogo. Podrían beneficiarse principalmente los pacientes con cardiopatías hemodinámicamente significativas en el primer año (3,6).



**-Enfermedad neuromuscular:** Se debe analizar cada caso individualmente. Se utiliza sobre todo en los pacientes <1 año que presentan dificultades para el manejo de secreciones (3,6).

**-Inmunocomprometidos:** Es probable el beneficio en pacientes con inmunodeficiencias severas (3,5,6), trasplantes pulmonares o medulares (5,6).

**-Síndrome de Down:** Cuando tienen otros factores de riesgo asociados (6).

## VACUNACIÓN

A la fecha de hoy no existe una vacuna que haya demostrado ser efectiva contra el VRS. Existen ciertos retos como que la vacuna no debería potenciar la enfermedad en niños infectados por virus de tipo salvaje, la vacuna debería proteger contra cepas antigénicas divergentes, en niños pequeños la inmunidad es inmadura y hay una posible supresión de la respuesta inmunitaria por transferencia de anticuerpos maternos. Se han intentado crear y probar vacunas vivas atenuadas, subunidades de vacunas por medio de fusión del VRS con Glicoproteínas G, basadas en partículas, basadas en vectores de genes y de ácido nucleico. Sin embargo, aún siguen en fases de desarrollo (6).

## PREVENCIÓN

La principal manera de prevenir el contagio y la infección es mediante el lavado de manos adecuado. Además, tener precauciones de contacto con otras personas, evitar contactos con enfermos, estornudar y toser correctamente. Evitar los factores de riesgo prevenibles como la exposición al humo de tabaco, hacinamiento, exposición innecesaria durante los brotes epidémicos y brindar lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de

vida. Se debe limpiar las superficies, juguetes y fómites que puedan funcionar como vector. Utilizar soluciones a base de alcohol para el personal sanitario. Dar inmunoprofilaxis en los casos seleccionados. Educar a la población (1,2,3,4,6).

## PRONÓSTICO

Por lo general, la Bronquiolitis aguda por el VRS en niños suele tener un buen pronóstico, es auto limitada y la mortalidad suele ser baja en pacientes sin factores de riesgo o comorbilidades asociadas. Suele asociar morbimortalidad, las secuelas posteriores más comunes son la presencia de sibilancias recurrentes y presentación de asma en pacientes con historia personal o familiar de atopia.

En los casos de VRS severos que ameritaron soporte ventilatorio, podrían tener otras secuelas derivadas de las complicaciones per se (1,2,4,10).

## CONCLUSIONES

La bronquiolitis aguda por VRS es una enfermedad del tracto respiratorio inferior, por lo general auto limitada, la cual no parece otorgar inmunidad para una infección futura, no hay tratamientos específicos para ella en este momento, el manejo es principalmente de soporte, hay nuevas vacunas en estudio, pero que aún no han sido aprobadas; se asocia a morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios. Se debe intentar optimizar el tratamiento y continuar con el desarrollo de las vacunas, ya que es una enfermedad con brotes epidemiológicos constantes.

Es importante educar a la población sobre la infección y las medidas preventivas.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Agency for Clinical Innovation. Infants and children – Acute management of bronchiolitis. NSW Health. 2018 January; GL2018\_001: 1-11.
2. Alyssa H. Silver, MD, Joanne M. Nazif, MD. Bronchiolitis. Pediatrics in Review. 2019 November; 40 (11): 568-576. Recuperado de: <http://pedsinreview.aappublications.org/>
3. Dustin K. Smith, DO, Sajeewane Seals, MD, MPH, Carol Budzik, MD. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. Am Fam Physician. 2017 January; 95 (2): 94-99. Recuperado de: [www.aafp.worwg/waf.pa](http://www.aafp.worwg/waf.pa).
4. Frederick E. Barr, MD, Barney S. Graham, MD, PhD. Respiratory Syncytial Virus infection: Clinical features and diagnosis. UpToDate. 2019 August. 1-39. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infect...=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infect...=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
5. Frederick E. Barr, MD, Barney S. Graham, MD, PhD. Respiratory Syncytial Virus infection: Treatment. UpToDate. 2019 September. 1-15. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infect...treatment/print?search=rsv%20children&topicRef=5994&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infect...treatment/print?search=rsv%20children&topicRef=5994&source=see_link)
6. Frederick E. Barr, MD, Barney S. Graham, MD, PhD. Respiratory Syncytial Virus infection: Prevention. UpToDate. 2020 February. 1-27. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infect...search\\_result&selectedTitle=5~150&usage\\_type=default&display\\_rank=5](https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infect...search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5)
7. Laura Petrarca, Raffaella Nenna, Antonella Frassanito, Alessandra Pierangeli, Salvatore Leonardi, Carolina Scagnolari et al. Acute bronchiolitis: Influence of viral co-infection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons. J Med Virol. 2018; 90: 631-638. DOI: 10.1002/jmv.24994.
8. Marwa Ghazaly, Simon Nadel. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. Eur J Pediatr. 2018; 177: 913-920. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3138-6>
9. Pedro A. Piedra, MD, Ann R. Stark, MD. Bronchiolitis in infants and children: Clinical features and diagnosis. UpToDate. 2020 March. 1-35. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-childr...d-diagnosis/print?search=bronchiolitis&topicRef=6020&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-childr...d-diagnosis/print?search=bronchiolitis&topicRef=6020&source=see_link)
10. Pedro A. Piedra, MD, Ann R. Stark, MD. Bronchiolitis in infants and children: Treatment, outcome and prevention. UpToDate. 2020 April. 1-41. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-child...=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-child...=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)



# Síndrome de Realimentación: Revisión de tema

## Re-feeding Syndrome: A review

Pág. 85,94

Recibido: 10-03-2020  
Aceptado: 12-09-2020

Dr. Yoel Merenstein Hoffman  
Dra. Mariana Villalobos Jiménez  
Dra. Camila Castro Durán  
Dr. Ricardo Camacho Morale  
Dr. Fabian Rodriguez Palma s

1,2,3. Médico General, Trabajador independiente, San José Costa Rica  
4. Médico General, Caja costarricense del seguro social, San José Costa Rica

### FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

### RESUMEN

El síndrome de realimentación (SR) se encuentra constituido por una serie de alteraciones metabólicas, producidas por el reinicio de la alimentación posterior a un periodo prolongado de ayuno. Durante el periodo de ayuno, el cuerpo entra en un estado de metabolismo catabólico; el cual posteriormente se convierte en un estado anabólico con la reintroducción de la alimentación. Dicho proceso explica las distintas alteraciones hidroelectrolíticas.

La prevención constituye el pilar de tratamiento

en este padecimiento, el NICE ha elaborado una serie de criterios para agrupar a las personas según el riesgo. Entre los pacientes con mayor riesgo se encuentran aquellos que presentan alguna patología oncológica, enfermedad crónica, trastornos alimenticios, entre otros. El SR requiere de un manejo precoz basado en un adecuado diagnóstico y la correcta administración tanto calórica como electrolítica según cada caso.

### ABSTRACT

The refeeding syndrome (SR) is constituted by a series of metabolic alterations, produced by the reintroduction of feeding after a prolonged period of fasting. During the fasting period the body enters in a state of catabolic metabolism; which later becomes an anabolic state with the reintroduction of food. This process explains the different hydroelectrolytic alterations.



Prevention is the mainstay of treatment in this condition, the NICE has developed a series of criteria to group people according to risk. Among the patients with the highest risk are those who present some oncological pathology, chronic disease, eating disorders, among others. SR requires early management based on an adequate diagnosis and the adequate caloric and electrolytic administration according to each case.

### **PALABRAS CLAVES**

Síndrome de realimentación, ayuno, hipofosfatemia, tratamiento, prevención.

### **KEY WORDS**

Refeeding syndrome, fasting, hypophosphatemia, treatment, prevention.

### **INTRODUCCIÓN**

El síndrome de realimentación (SR) es definido como la agrupación de desórdenes metabólicos producidos por el reinicio del soporte nutricional, ya sea por vía oral, parenteral o enteral, en individuos considerados severamente desnutridos o los cuales han tenido periodo de ayuno durante un tiempo establecido (1,2).

Dicho síndrome fue descrito inicialmente en prisioneros de la II Guerra Mundial en quienes se sometía ayuno casi total durante periodos largos de tiempo, posterior a su liberación, se reiniciaba la alimentación, en donde se observaba alteraciones a nivel cardiaco y neurológico, causando inclusive muerte súbita, posteriormente se documentó el mismo fenómeno con el inicio de la nutrición parenteral en pacientes desnutridos, donde se administró soporte nutricional de manera agresiva, se

realizó estudios entre los cuales destacan el experimento de Minnesota, donde se sometía a restricción alimentaria a voluntarios por 6 meses y realimentación posterior observándose mismo cuadro descrito en dicha guerra, pero de forma más leve (3).

Dentro de las alteraciones metabólicas más importantes destacan la hipofosfatemia severa, hipokalemia, hipomagnesemia, déficit de tiamina, retención de agua y sodio, entre otros. Los pacientes que se encuentran en riesgo para desarrollar el SR son los adultos mayores con diferentes comorbilidades, anorexia nerviosa, pacientes con alteración en la absorción de nutrientes (intestino corto, fibrosis quística) (2,4).

La prevalencia e incidencia de SR ha sido variable, alcanzando rangos de prevalencia de entre 0,43% a 34%, por lo que no se conoce con exactitud, dentro de la razones principales se encuentra el subdiagnóstico de SR, además de los diferentes criterios utilizados para diagnosticar el síndrome, muchos estudios definen como tal el SR con presencia de hipofosfatemia, por lo que las cifras son altas, sin embargo, no siempre se encontrará este hallazgo en los pacientes con SR, lo cual se dificulta aún más su estimación epidemiológica (5).

Se han establecido pautas para la prevención adecuada de SR dirigidas por NICE (National Institute for Health and Care Excellence), quienes recomiendan una evaluación nutricional completa anterior a iniciar el soporte nutricional, además de una reposición estructurada y adecuada según los requerimientos individuales de cada paciente, así como su correcto control posterior a la reposición (6).



## FISIOPATOLOGÍA

En condiciones fisiológicas, los hidratos de carbono -reservas de glucógeno hepático y muscular-, fungen como la fuente primaria de energía para los tejidos. Cuando el cuerpo se enfrenta a un ayuno, se generan cambios en el metabolismo y en la regulación hormonal -disminución en la secreción de distintas hormonas-, con el fin de preservar las funciones vitales (3).

Durante el ayuno el cuerpo entra en un estado catabólico, en donde los niveles plasmáticos de insulina disminuyen y aumentan los niveles de glucagón, dando como resultado una conversión acelerada del glucógeno en glucosa; mediante este proceso se utilizará el glucógeno hasta agotar su reserva (7).

Como consecuencia de la deprivación de las reservas de glucógeno se inicia con la proteólisis para posteriormente realizarse gluconeogénesis (8). Sumado a los procesos anteriormente descritos, los adipocitos liberan ácidos grasos y glicerol, para ayudar a mantener las distintas vías metabólicas. Si el ayuno se prolonga, llega un momento en el que los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos pasan a ser la fuente principal de energía.

Como consecuencia del estado catabólico, se produce una pérdida de masa magra en el organismo (5,8–10).

Durante el periodo de ayuno, se produce una disminución en la secreción de distintas hormonas, se da un descenso del tono simpático que conlleva a una disminución cercana al 25% del metabolismo basal (10,11).

Además de la pérdida de peso y de masa muscular, se da una reducción en el volumen celular de algunos órganos (3,8). A nivel hidroelectrolítico se presentan alteraciones por depleción de potasio, magnesio y fósforo; aunque las concentraciones séricas pueden estar falsamente normales durante la realimentación, al ser iones predominantemente intracelulares (3,7,10).

Al iniciar la realimentación sucede lo contrario al periodo de ayuno, se da un estado anabólico. Esto conlleva a un aumento en la secreción de insulina generando una entrada de iones al espacio intracelular. Sumado al aumento en la secreción de insulina, se produce una activación de la síntesis de proteínas, lípidos y glucógeno.

Esta síntesis requiere de múltiples cofactores como el fósforo, magnesio y tiamina; por lo que se exacerba la deficiencia de estos electrolitos a nivel sérico (3,5,8,12). La introducción rápida de carbohidratos puede llevar a la disminución en la excreción de sodio y agua, generando un aumento del volumen extracelular; por lo que se generará una sobrecarga de volumen que se puede manifestar como edema pulmonar, edema periférico o descompensación cardiaca (8,11,13).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del SR son variables, inespecíficos, en la mayoría de casos impredecibles y su tiempo de aparición puede ir desde minutos hasta horas. La aparición de la sintomatología se debe a los trastornos hidroelectrolíticos que ocurren, los cuales generan un desbalance que conlleva a cambios en el potencial de



membrana en diferentes células del cuerpo tales como neuronas, células cardiacas y de músculo esquelético (11).

La variabilidad clínica se relaciona directamente con los electrolitos que se encuentran afectados y la severidad de su trastorno; de modo que, en los casos en que los cambios son mínimos, usualmente los pacientes pueden cursar asintomáticos, mientras que en pacientes con cambios más marcados la clínica puede ser incluso mortal (14). Cabe destacar que en estos pacientes la fórmula y la composición de las soluciones que se utilicen para su realimentación es un factor que influye directamente en la clínica, dado que puede empeorar en muchos casos la sintomatología y definir un importante número de las manifestaciones que se reflejan debido a los mecanismos mediante los cuales funcionan (5).

En la mayoría de los casos, los pacientes pueden presentarse con un cuadro de sintomatología inespecífica y leve tal como náuseas, vómitos, letargo; sin embargo, no es infrecuente que debuten con síntomas más severos tales como insuficiencia respiratoria, falla cardiaca, hipotensión, arritmias, delirio, coma y hasta muerte. El deterioro clínico puede ocurrir rápidamente si la causa no se establece y se demora en tomar las medidas necesarias para su corrección (14).

Las manifestaciones se pueden dar a nivel de diferentes sistemas y con gravedades variables. En el cuadro 1, se cita las principales manifestaciones clínicas a nivel de cada sistema según el trastorno hidroelectrolítico asociado.

Cuadro I. Manifestaciones clínicas del Síndrome de Realimentación (12,14)

Sistema	Manifestación Clínica
Cardiovascular	<p>Hipofosfatemia (<math>PO_4^{2-}</math>):                      Arritmias, Hipotensión,                      Shock Cardiogénico.</p> <p>Hipocalemia (<math>K^+</math>):                      Hipotensión, Arritmias,                      Bradi o Taquicardia,                      Paro cardiaco.</p> <p>Hipomagnesemia (<math>Mg^{2+}</math>): Arritmias,                      Alteraciones en la repolarización.</p> <p>Hiponatremia (<math>Na^+</math>):                      Arritmia, Falla cardiaca; Insuficiencia cardiaca.</p> <p>En todos los casos puede presentarse muerte súbita.</p>
Gastrointestinal	<p>Hipocalemia (<math>K^+</math>):                      Diarrea, Náuseas,                      Vómitos, Anorexia, Íleo paralítico,                      Constipación.</p> <p>Hipomagnesemia (<math>Mg^{2+}</math>): Dolor abdominal, Diarrea o Constipación, Vómitos, Anorexia.</p>



Musculoesquelético	Hipofosfatemia ( $PO_4^{2-}$ ): Debilidad, Mialgias, Rabdomiolisis, Falla diafragmática. Hipocalemia ( $K^+$ ): Debilidad, Fatiga, Espasmos musculares. Hipomagnesemia ( $Mg^{2+}$ ): Debilidad, Fatiga, Calambres. Hiponatremia ( $Na^+$ ): Calambres, Fatiga, Retención de fluidos y edema.
Endocrino	Hipofosfatemia ( $PO_4^{2-}$ ): Hiperglicemia, Resistencia a la Insulina, Osteomalacia.
Respiratorio	Hipocalemia ( $K^+$ ): Hipoventilación, Disnea, Distress respiratorio, Falla ventilatoria. Hipomagnesemia ( $Mg^{2+}$ ): Hipoventilación, Distress respiratorio, Falla ventilatoria. Hiponatremia ( $Na^+$ ): Falla ventilatoria, Edema pulmonar.

Neurológico	Hipofosfatemia ( $PO_4^{2-}$ ): Delirio, Coma, Convulsiones, Tetania Hipomagnesemia ( $Mg^{2+}$ ): Ataxia, Vértigo, Parestesias, Alucinaciones, Depresión, Convulsiones. Hiponatremia ( $Na^+$ ): Deficiencia de tiamina: Síndrome de Wernicke- Korsakoff, Psicosis de Korsakoff.
Metabólico	Hipocalemia ( $K^+$ ): Alcalosis metabólica
Hematológico	Hipofosfatemia ( $PO_4^{2-}$ ): Hemólisis, Trombocitopenia, Disfunción leucocitaria Anemia.
Renal	Hipofosfatemia ( $PO_4^{2-}$ ): Necrosis tubular aguda, Acidosis metabólica.

Dentro de las principales alteraciones hidroelectrolíticas se encuentra la hipofosfatemia ( $<0.80 \text{ mmol/L}$ ), la cual depende exclusivamente del grado de desnutrición que presente el paciente y no de la energía que se utilice para la realimentación (8). Dicha alteración puede ocurrir sumamente rápido, incluso tras un lapso



de 48 horas de malnutrición severa y se asocia con disminución en la supervivencia de estos pacientes. La reposición del fósforo se puede realizar vía oral si la sintomatología del paciente lo permite y de no ser posible se debe realizar vía intravenosa (8).

El magnesio es un ion sobre todo intracelular, cofactor fundamental para varias enzimas e involucrado en el adecuado funcionamiento de la membrana celular. Bajos niveles de magnesio (<0.70 mmol/L) pueden evocar diferente sintomatología, dentro de lo que más se debe tener presente son las arritmias cardiacas potencialmente letales. Su reposición puede ser realizada vía oral, sin embargo, en la actualidad, lo más recomendado es la reposición intravenosa, con monitoreo cercano de los niveles plasmáticos para garantizar una adecuada corrección y evitar la aparición de hipermagnesemia (8).

En el caso del potasio, dicho catión es fundamental para la adecuada función de la membrana celular y para el correcto balance ácido base. La hipocalemia (<3.5 mmol/L) es una de las alteraciones electrolíticas más comunes del SR y a su vez se encuentra asociada con múltiples manifestaciones clínicas. En estos casos la reposición se recomienda que se realice por vía intravenosa, a una velocidad de infusión no mayor a 20 mmol/h. Es importante también tener presente y realizar el manejo de la hipomagnesemia en los casos de hipocalemia refractaria (8).

Cabe resaltar que independientemente del electrolito que se encuentre alterado, siempre es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial, dado que puede haber múltiples causas distintas al SR; siempre tomando en cuenta lo fundamental de la identificación temprana de la causa y su manejo (8).

## Prevención

El primer paso en la prevención y el manejo del SR, se basa en la identificación de aquellos pacientes que se encuentran en mayor riesgo de padecerlo. En el cuadro II se detallan los criterios establecidos por el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidado (NICE por sus siglas en inglés), en el año 2006 para reconocer a los pacientes con un alto riesgo de desarrollar un SR y que, por tanto, deberían mantenerse bajo una monitorización más estricta, una vez que se inicia con el proceso de nutrir al paciente (6,10).

Cuadro II. Criterios para identificar pacientes con alto riesgo de síndrome de realimentación según la NICE (6)

**Presencia de 1 o más de los siguientes criterios (criterios mayores):**

- IMC <16 kg/m<sup>2</sup>.
- Pérdida de peso no intencional >15% en los últimos 3-6 meses.
- Poca o ninguna alimentación por >10 días.
- Niveles bajos de potasio, fosfato o magnesio previo a la realimentación.

**2 o más de los siguientes criterios (criterios menores):**

- IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup>.
- Pérdida de peso no intencional >10% en los últimos 3-6 meses.
- Poca o ninguna alimentación por >5 días.
- Historia de abuso de alcohol, drogas (incluyendo insulina), quimioterapia, antiácidos o diuréticos.



Actualmente, los expertos mantienen como base los mismos criterios creados por el NICE para identificar a los pacientes propensos a presentar un SR; sin embargo, subdividieron los grupos de riesgo en bajo, alto y muy alto riesgo. De modo que, un paciente de bajo riesgo es aquel que cumple únicamente con 1 criterio menor y un paciente de alto riesgo aquel que cumple con 2 criterios menores o 1 criterio mayor. Por su parte, para definir al paciente de muy alto riesgo se adicionaron las siguientes pautas: IMC <14 kg/m<sup>2</sup>, poca o nula alimentación por >15 días, pérdida de peso >20% en un lapso 3-6 meses (15,16).

Es importante tener presente que, debido a las características clínicas asociadas a ciertas patologías, los pacientes oncológicos, con enfermedades crónicas, de edad avanzada, con cirugías recientes, trastornos alimenticios, alcoholismo crónico, síndromes malabsortivos o malnutrición crónica; se encuentran más propensos a cumplir con los criterios mencionados anteriormente y por tanto, a sufrir de SR. Resulta imprescindible entonces, que estos grupos sean sometidos a una valoración médica y nutricional adecuadas antes de iniciar con el proceso de realimentación. Dicha evaluación debe incluir una adecuada historia clínica, examen físico y una valoración completa del estado de hidratación del paciente y de su balance hidroelectrolítico, con el objetivo de categorizar correctamente al paciente (16,17).

Una vez que se ha identificado a algún paciente con riesgo de padecer SR, se recomienda llevar a cabo una serie de medidas preventivas, con el fin de disminuir el riesgo de desarrollarlo. A continuación, se describirán los principales pasos a seguir para lograr dicho objetivo:

La distribución de la dieta debe componerse de

40-60% carbohidratos, 30-40% grasas y 15-20% proteínas en los 3 grupos de riesgo a lo largo de todo el proceso. Dicho aporte calórico puede ser administrado por cualquier vía de alimentación (15).

En el grupo de bajo riesgo, se recomienda iniciar con 15-25 kcal/kg/d durante los primeros 3 días; al día 4 se debe incrementar a 30 kcal/kg/d y en los días 5-10 se debe alcanzar el máximo de los requerimientos necesarios. Para mantener un balance neutro de fluidos, se recomienda el aporte aproximado de 30-35 ml/kg/d, sin necesidad de restringir el aporte de sodio (15,16).

En el grupo de alto riesgo se recomienda iniciar el soporte nutricional a un máximo de 10-15 kcal/kg/d, incrementar el aporte a 15-25 kcal/kg/d para los días 4-5 y para el día 6 progresar a 30 kcal/kg/d. A los 7-10 días, se debe alcanzar el aporte máximo de nutrientes. Con respecto al balance de fluidos, se recomienda aportar de los días 1-3 entre 25-30 ml/kg/d y a partir del día 4 de 30-35 ml/kg/d. Además, se debe restringir el aporte de sodio <1 mmol/kg/d durante los primeros 7 días para evitar una sobrecarga de volumen (15,16).

Finalmente, en el grupo de muy alto riesgo, se recomienda iniciar la alimentación con un aporte de 5-10 kcal/kg/d durante los primeros 3 días, de los días 4 al 6 aumentar el aporte a 10-20 kcal/kg/d; del día 7 al 9 progresar a 20-30 kcal/kg/d y finalmente, aportar todos los requerimientos calóricos necesarios para el día 10. En cuanto al balance de fluidos, se recomienda aportar los primeros 3 días de 20-25 ml/kg/d, en los días 4-6 de 25-30 ml/kg/d y a partir del día 7 de 25-35 ml/kg/d. Se debe restringir el sodio a <1mmol/kg/día durante los primeros 10 días (15,16).

Otras de las medidas que se recomiendan



incluyen: administrar 200-300mg de tiamina vía oral antes de reiniciar la realimentación y por los primeros 5 días, con el objetivo de evitar alguna complicación neurológica; suplementar con multivitamínicos a todos los paciente por 10 días, reponer la deficiencia de los elementos traza que sean necesarios y no suplementar hierro durante los primeros 7 días en los grupos de riesgo, aun cuando estos presenten deficiencia (15,16).

Adicionalmente, es necesario monitorizar los electrolitos séricos diariamente durante los primeros 3 días, debido a que se ha documentado que en esas primeras 72 horas el cuerpo pasa de un estado catabólico a uno anabólico, por lo que el riesgo de desarrollar SR es mayor. Posteriormente, se debe continuar con las mediciones cada 2 o 3 días (15,16).

Finalmente, es importante recalcar la importancia de una examinación clínica diaria, con el fin de detectar signos o síntomas prematuros de sobrecarga de volumen o de falla orgánica, relacionados con el SR. Dicha examinación, debe incluir el monitoreo continuo del ritmo cardíaco de los pacientes en riesgo, especialmente en aquellas personas con historia de arritmias (6,15,16).

## MANEJO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE REALIMENTACIÓN

El SR suele ser de rápida instauración, por lo que el primer paso para manejarlo correctamente se debe basar en su diagnóstico y en la capacidad de detectarlo de manera temprana. En términos generales, se dice que un paciente sufre de SR cuando durante las primeras 72 horas de haber iniciado el soporte nutricional, se detecta un descenso de fosfato >30% de la línea de base o una concentración sérica <0.6 mmol/L; o si el valor de otros dos electrolitos diferentes se

encuentra por debajo del rango normal (15,16). A la hora de realizar este diagnóstico, es importante tener presente que el SR puede catalogarse como manifiesto o inminente. En el primer caso, se presentan alteraciones hidroelectrolíticas de la mano con síntomas clínicos; sin embargo, en el inminente caso, únicamente se observan las alteraciones hidroelectrolíticas (16).

Una vez que se detecta el SR en cualquiera de sus formas, se recomienda disminuir el aporte calórico diario de los pacientes e iniciar o intensificar (en caso de que ya se esté llevando a cabo) la reposición de electrolitos. Adicionalmente, si el paciente presenta algún signo o síntoma clínico concreto como por ejemplo, edemas o insuficiencia cardíaca, es necesario complementar el manejo de su padecimiento con el tratamiento específico de la manifestación asociada (10,16).

### Conclusiones

El SR es una entidad que potencialmente puede causar mortalidad y secuelas graves, por lo que es de vital importancia reconocerlo ante el inicio de soporte nutricional en cualquier paciente desnutrido o con déficit en sus requerimientos diarios.

La identificación de pacientes de riesgo es fundamental para iniciar protocolos que eviten el soporte agresivo en periodos tempranos. Aunque en diferentes estudios no hay consenso entre el aporte energético, electrolítico y de macronutrientes que deben recibir los pacientes, la guía del NICE es la más aceptada y, por tanto, las recomendadas a utilizar en este escenario de rehabilitación nutricional, el cual, si se realiza de forma adecuada y precisa, previene la incidencia de SF, así como sus consecuencias una vez instaurado.



## BIBLIOGRAFIA

1. Temprano Ferreras JL, Bretón Lesmes I, de la Cuerda Compes C, Cambior Álvarez M, Zugasti Murillo A, García Peris P. Síndrome de realimentación. Revisión. Rev Clin Esp. 2005;205(2):79–86.
2. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: What it is, and how to prevent and treat it. Vol. 336, BMJ. BMJ Publishing Group; 2008. p. 1495–8.
3. Araujo Castro M, Vázquez Martínez C. The refeeding syndrome. Importance of phosphorus. Med Clin (Barc). 2018;150(12):472–8.
4. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. Nutr Clin Pract. 2005;20(6):625–33.
5. Crook MA, Hally V, Panteli J V. The importance of the refeeding syndrome. Vol. 17, Nutrition. Elsevier; 2001. p. 632–7.
6. NICE. NICE Clinical Guideline 32. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. 2017;(August 2017):1–37.
7. Rio A, Whelan K, Goff L. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. BMJ Open [Internet]. 2013 [cited 2020 Mar 3];3:2173. Available from: <http://bmjopen.bmj.com>
8. Crook MA. Refeeding syndrome: Problems with definition and management. Nutrition [Internet]. 2014;30(11–12):1448–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.03.026>
9. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP, et al. Nutrition in clinical practice - The refeeding syndrome: Illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. Vol. 62, European Journal of Clinical Nutrition. Nature Publishing Group; 2008. p. 687–94.
10. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: What it is, and how to prevent and treat it. Bmj. 2008;336(7659):1495–8.
11. Omar M, Nouh F, Younis M, Younis M, Nouri A, Ahmed D, et al. Volume-3; Issue-11. SAS J Med [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 3];307–12. Available from: <http://sassociety.com/sasjm/>
12. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: Treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. Nutrition [Internet]. 2010;26(2):156–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2009.11.017>



13. Tresley J, Sheean PM. Refeeding Syndrome: Recognition Is the Key to Prevention and Management. *J Am Diet Assoc.* 2008 Dec 1;108(12):2105–8.
14. Ahmed J, Khan LUR, Khan S, MacFie J. Refeeding syndrome: A literature review. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011.
15. Rendón-Rodríguez R, Uresti-González II, Hernández-Ortega A, Torres-Wong AS. Síndrome de realimentación: estrategias para el abordaje nutricional. *Nutr Clin Med.* 2018;XII(2):95–108.
16. Friedli N, Stanga Z, Culkin A, Crook M, Laviano A, Sobotka L, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition.* 2018;47:13–20.
- 17 Boland K, Solanki D, Hanlon CO. Prevention and Treatment of Refeeding Syndrome in the Acute Care Setting. *Irish Soc Clin Nutr Metab.* 2013;(1):7–14.



# Disfunción eréctil de causa vascular.

## Vascular erectile dysfunction.

Pág. 95,104

Recibido: 18-08-2020

Aceptado: 14-09-2020

Dr. Sebastián Ospina Henao<sup>1</sup>  
Dra. Mariela Pacheco Chaverri<sup>2</sup>  
Dra. María José Soto Echeverri<sup>3</sup>

1. Médico general, coordinador clínico de investigación en el Instituto de Investigación en Ciencias Médicas (IICIMED), San José, Costa Rica.

2,3. Médico general, trabajadora independiente, San José, Costa Rica

### RESUMEN :

La disfunción eréctil es un grave problema de salud a nivel global, se estima que, a nivel mundial, su prevalencia para el año 2025 alcance los 322 millones de casos. Los vínculos fisiopatológicos entre la disfunción eréctil y la enfermedad cardiovascular están bien caracterizados y ambos procesos comparten la disfunción endotelial como patología común. Las dos principales explicaciones que se ofrecen están: 1. la aterosclerosis y el impacto que genera en la vía de señalización del óxido nítrico-Guanosín Monofosfato Cíclico, y 2. la hipótesis del tamaño de la arteria. En cuanto al diagnóstico, la ecografía dúplex de pene es el estudio de elección indicado siempre que se presente disfunción eréctil vascular. Con respecto al tratamiento, la farmacoterapia con Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 ha sido ampliamente estudiada y se conocen muy bien sus indicaciones actuales.

### ABSTRACT:

Erectile dysfunction is a serious global health problem, it is expected that worldwide, the prevalence by 2025 will reach 322 million cases. The pathophysiological links between erectile dysfunction and cardiovascular disease are well characterized and both processes share endothelial dysfunction as a common pathology, the two main pathophysiological explanations include: 1. atherosclerosis and the impact it generates on the nitric oxide- Cyclic Guanosine Monophosphate signaling pathway, and 2. the artery size hypothesis. In terms of diagnosis, duplex ultrasound of the penis is the gold standard study indicated whenever vascular erectile dysfunction is present. And regarding treatment, pharmacotherapy with phosphodiesterase 5 inhibitors has been widely studied and their current indications are well known.

### PALABRAS CLAVES:

Disfunción eréctil vascular, enfermedad cardiovascular, diagnóstico, tratamiento.



**KEYWORDS:**

Vascular erectile dysfunction, cardiovascular disease, diagnosis, treatment.

**INTRODUCCIÓN:**

La disfunción eréctil (DE) es un grave problema de salud a nivel global, esta se define como la incapacidad persistente (de al menos 6 meses) para lograr y/o mantener la erección del pene suficiente para un desempeño sexual satisfactorio. Según su etiología se divide en tres grandes grupos: psicológica, orgánica y mixta (1,2,3), de las cuales aproximadamente, el 80% es orgánica y dentro de esta, se dividen en

endocrinas y no endocrinas; de las etiologías no endocrinas, la vascular es la más común (2,4).

La DE prevalece en más de la mitad de los hombres mayores de 60 años, con el aumento de la población que envejece, se estima que, a nivel mundial, para el año 2025 se alcancen los 322 millones de casos (2,3). Para evaluar la gravedad de la DE, se emplea el cuestionario del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF, por sus siglas en inglés) de cinco ítems, con una puntuación de 1 a 7 que indica grave, 8 a 11 moderada, 12 a 16 leve a moderada, 17 a 21 leve y 22 a 25 sin disfunción eréctil (4).

La asociación entre la DE vascular y la

**Tabla 7.** Índice internacional de función eréctil, adaptación peruana.

Durante las últimas cuatro semanas:	0	1	2	3	4	5
¿Con que frecuencia puede lograr usted una erección durante la actividad sexual?	SRS	N	PV	AV	MV	CS
Cuando usted ha tenido erecciones con estimulación sexual; ¿cuán frecuentemente fueron lo suficientemente duras para la penetración?	SRS	N	PV	AV	MV	CS
¿Cuántas veces le ha sido posible penetrar a su pareja cuando usted ha intentado tener relaciones sexuales?	SRS	N	PV	AV	MV	CS
¿Cuántas veces fue usted capaz de mantener una erección una vez que penetró a su pareja?	SRS	N	PV	AV	MV	CS
Durante las relaciones sexuales, ¿qué tan difícil le fue a usted mantener su erección hasta finalizar o acabar el coito?	SRS	ED	MD	D	LD	ND
¿Cuántas veces ha intentado usted tener relaciones sexuales?	SRS	1-2	3-4	5-6	7-10	11 a más
Cuando intentó usted tener relaciones sexuales, ¿cuántas veces le resultó satisfactorio?	SRS	N	PV	AV	MV	CS
¿Cuánto placer le produjo la relación sexual?	SRS	SP	CSP	MP	MMP	EP
Cuando usted tuvo estimulación sexual o relaciones sexuales, ¿cuántas veces eyaculó?	SRS	N	PV	AV	MV	CS
Cuando usted tuvo estimulación sexual o relaciones sexuales; ¿qué tan seguido tuvo un orgasmo?	SRS	N	PV	AV	MV	CS
¿Qué tan seguido tuvo usted deseos sexuales?	SRS	N	PV	AV	MV	CS
¿Cómo calificaría usted su nivel de deseo sexual?		MB	B	M	A	MA
¿Cuán satisfecho está usted con su vida sexual?		MMM	MM	SD	MS	MMS
¿Cuán satisfactoria ha sido la relación sexual con su pareja?		MMM	MM	SD	MS	MMS
¿Cómo califica usted su seguridad de tener una erección?		MB	B	M	A	MA

SRS: No tengo actividad sexual; N: Casi nunca o nunca; PV: Pocas veces (menos de la mitad de las veces); AV: Algunas veces (más o menos la mitad de las veces); MV: La mayoría de las veces (más de la mitad de las veces); CS: Casi siempre o siempre.

ED: Extremadamente difícil; MD: Muy difícil; D: Difícil; LD: Ligeramente difícil; ND: No fue difícil.

SP: Sin placer; CSP: Casi sin placer; MD: Moderadamente placentero; MMP: Muy placentero; EP: Extremadamente placentero.

MB: Muy bajo o ninguno; B: Bajo; M: Moderado; A: Alto; MA: Muy alto

MMM: Muy descontento; MM: Moderadamente descontento; SD: Satisfecho y descontento a la vez; MS: Moderadamente satisfecho; MMS: Muy satisfecho

Nota del Editor: La escala desarrolla cada respuesta de forma separada, esta es una forma resumida para facilitar su publicación.



enfermedad cardiovascular (ECV) ha sido ampliamente reconocida y estudiada; se sabe que del 5% al 56% de los pacientes con DE también tienen ECV y antecede los síntomas en aproximadamente 2 a 5 años; por esto, la DE se considera un síntoma centinela en pacientes con ECV oculta; generando el concepto de que un hombre con DE y sin síntomas de ECV es un paciente cardíaco o vascular hasta que se demuestre lo contrario (1,2,3,5).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es una actualización en el tema para un mejor entendimiento de la fisiopatología, el diagnóstico y tratamiento de esta patología muchas veces pasada por alto, con una importancia clínica, en calidad de vida y detección de enfermedad cardiovascular en pacientes jóvenes que resulta crucial.

## MÉTODOS

Para el desarrollo de esta revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, UpToDate y The Cochrane, con las palabras clave: "disfunción eréctil vascular" y "enfermedad vascular", en la semana del 27 de septiembre al 03 de agosto del 2020. Los criterios de inclusión fueron: publicaciones no más antiguas al 2015 por año de publicación, no ser revisiones de casos y tener al menos 2 autores. De la revisión inicial que se realizó se obtuvieron 15 resultados, y al aplicar los criterios de inclusión resultaron 9 artículos sobre los cuales se realizó esta revisión.

## FISIOPATOLOGÍA

Los vínculos fisiopatológicos entre la DE y la ECV están bien caracterizados y ambos procesos comparten la disfunción endotelial como patología común, además de una serie de factores de riesgo ampliamente conocidos: obesidad, tabaquismo, sedentarismo, diabetes

mellitus, hipertensión e hiperlipidemia (2,6). Los mecanismos mediante los cuales la enfermedad vascular y la disfunción endotelial pueden provocar DE son: por flujo sanguíneo reducido, insuficiencia arterial o estenosis arterial (4).

De manera fisiológica, el pene permanece en su estado flácido cuando se contrae el músculo liso, este proceso es regulado por una combinación entre el control adrenérgico (noradrenalina) y miogénico, adicional a factores de contracción derivados del endotelio (prostaglandina y endotelinas) (3,4).

Tras la estimulación sexual, la erección se produce después que el óxido nítrico (NO) se libera de las fibras nerviosas no adrenérgicas no colinérgicas y la acetilcolina se libera de las fibras nerviosas colinérgicas parasimpáticas. Esto resulta en el aumento de las concentraciones de Guanosín Monofosfato Cíclico (GMPc), la disminución de los niveles de calcio intracelular y la relajación de las células del músculo liso; a medida que el músculo liso se relaja, la sangre puede llenar los espacios lacunares en los cuerpos cavernosos, lo que lleva a la compresión de las vénulas subtunicales, bloqueando así el flujo venoso (venooclusión). De manera paralela, los músculos isquiocavernosos y bulbocavernosos comprimen las venas esponjosa y peniana, contribuyendo a un aumento adicional de la presión intracavernosa y la rigidez del pene (3,4).

La DE puede ocurrir cuando se interrumpe cualquiera de los procesos fisiológicos mencionados y de forma general, se describen dos procesos fisiopatológicos por los cuales se produce una DE con etiología vascular.

El primero, es un impacto funcional diferencial del deterioro temprano relacionado con la aterosclerosis en el NO-GMPc, vía de señalización en la vasculatura del pene versus suministros vasculares clásicos relacionados



con la ECV; esta se explica por la hipoxia secundaria a la disminución de la oxigenación de los cuerpos cavernosos, causa una disminución en los niveles de prostaglandina E1, que normalmente inhiben las citocinas profibróticas, estas promueven la deposición de colágeno, reemplazando el músculo liso y dan como resultado una menor elasticidad del pene. A medida que aumenta el contenido de colágeno, la capacidad de los cavernosos para comprimir las venas subtúnicas disminuye, lo que conduce a una disfunción venooclusiva (4,5).

El segundo, es la hipótesis del tamaño de la arteria, que parte de la base que las arterias más pequeñas que irrigan los tejidos del pene y los sinusoides necesitan dilatarse hasta en un 80% para proporcionar el flujo sanguíneo necesario para una compresión venosa suficiente para mantener la erección del pene que otras arterias que se dilatan hasta un 15%. El mecanismo en sí, se basa en los siguientes supuestos principales: 1. La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que, en teoría, debería afectar a todos los lechos vasculares principales en un grado similar. 2. La tasa de aparición de síntomas ateroscleróticos en estos lechos vasculares depende de las diferencias en el tamaño de las arterias irrigantes. 3. Los vasos más grandes pueden tolerar mejor el mismo grado de depósito de placa en comparación con los vasos más pequeños, este último tomando en cuenta que la arteria peneana tiene entre 1 y 2 mm de diámetro (3,5).

## DIAGNÓSTICO

### HISTORIA CLÍNICA

Como todo en medicina, la historia clínica resulta clave en el camino para llegar a un diagnóstico, en este caso, de disfunción eréctil vascular. Entre los antecedentes personales patológicos y no patológicos se debe preguntar acerca de

las enfermedades que padezca el paciente, antecedentes de enfermedad renal, enfermedad neurológica, si hay de fondo alguna causa endocrina como hiper o hipotiroidismo, historia de cáncer de próstata, consumo de alcohol, fumado, uso de fármacos (especialmente beta-bloqueadores), si padece de depresión o ansiedad, traumas pélvicos, radiación pélvica previa o trastornos del sueño (7).

En los antecedentes quirúrgicos, se debe hacer énfasis en cirugías de resección transuretral de próstata, prostatectomía transvesical o retropúbica, prostatectomía radical (retropúbica, laparoscópica, robótica), cirugías vertebrales, o cirugías de cáncer rectal ya que todos los anteriores se han visto relacionados a la DE (4,7).

Dada la estrecha relación entre la DE y la ECV, se debe preguntar sobre el estilo de vida, si realiza actividad física y de qué tipo (para valorar la función y reserva cardíaca). Dentro de la historia sexual, se recomienda preguntar sobre el momento de aparición de la DE, la edad de inicio, si fue súbito o progresivo, la asociación con eyaculación precoz, disminución en el deseo sexual, relación con la pareja, características puntuales sobre cómo es la erección, rigidez del pene, calidad de la erección, tiempo que dura y si llega al orgasmo (4).

Entre los instrumentos para evaluar la función eréctil, se encuentran: el test IIEF-15, su versión resumida, el IIEF-5; el Inventario de Salud Sexual para Hombres (SHIM por sus siglas en inglés); y la Entrevista Estructurada sobre Disfunción Eréctil (SIEDY por sus siglas en inglés). Como se mencionó, dada la relación estrecha que guarda la DE con la ECV, también se recomiendan las calculadoras de riesgo cardiovascular como la de la Sociedad Americana del Corazón/ Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC); y la puntuación de calcio coronario mediante la



Tomografía Computarizada (5,6).

## EXAMEN FÍSICO

Se debe realizar examen físico completo; iniciar desde el examen neurológico, valorar si existen alteraciones visuales; evaluar tórax, si existe presencia de ginecomastia, ruidos cardiacos, presión arterial, frecuencia cardiaca (si existe taquicardia pensar en un hipertiroidismo o en el caso de bradicardia pensar en un bloqueo cardiaco o una arritmia), frecuencia respiratoria; valorar pulsos y sus características; en la exploración abdominal, medir la circunferencia, el índice de masa corporal; observar las características sexuales secundarias, distribución y cantidad del vello, los genitales externos, el pene si presenta fimosis, enfermedad de Peyronie, frenillo corto, los testículos, si existe hipogonadismo, y por ultimo valorar la próstata con un tacto rectal, ya que todos los antes mencionados son importantes para diagnosticar la disfunción eréctil (8).

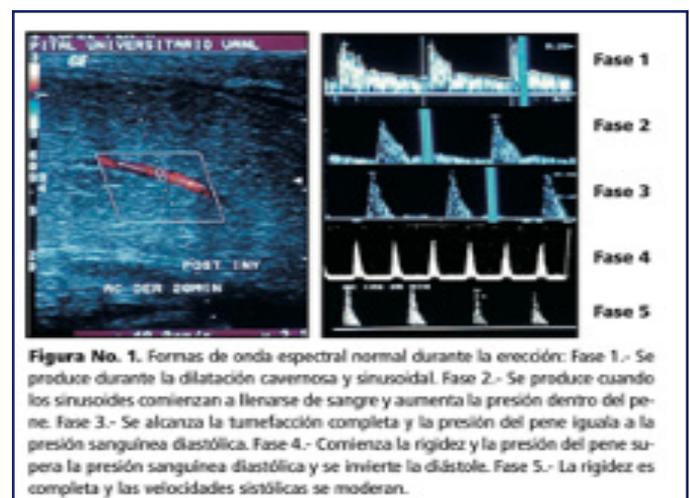
## LABORATORIOS

En los exámenes de laboratorio que se deben realizar en el abordaje de la DE se recomiendan: perfil de lípidos, glucemia y hemoglobina glicosilada. Se debe valorar el colesterol total, colesterol HDL, LDL, y triglicéridos; así como la testosterona total, libre, y biodisponible, también se debe cuantificar la globulina transportadora de hormonas sexuales. Si se sospecha patología hipofisiaria por alteraciones al examen físico, donde se documentan defectos visuales, ginecomastia y una disminución de la libido, ya sea inducida por medicamentos u otra causa, se debe solicitar niveles de prolactina. En caso de sospechar causas endocrinas como hiper o hipotiroidismo, se deben solicitar niveles de TSH y T4 libre (2,3).

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

La ecografía duplex penéana es actualmente el estándar de oro para la detección de DE; mediante este estudio, se puede evaluar la estructura anatómica del pene, el flujo sanguíneo tanto venoso como arterial, que combinado con el diámetro de la arteria cavernosa, la velocidad dinámica del pico sistólico (PSV), el fin de la velocidad de la diástole (EDV) y el índice de resistencia (RI) medido posterior a la inyección intracavernosa de las sustancias vasoactivas, generan los parámetros utilizados para evaluar la función vascular del pene. Se consideran con un flujo cavernoso normal una PSV mayor a 30cm/s y una EDV menor a 3cm/s; cuando la PSV es menor a 25cm/s se considera con insuficiencia arterial. Para descartar DE arteriogénica, la suma de la PSV derecha e izquierda debe ser mayor de 50-60cm/s, una diferencia de más de 20% o de 10cm/s hace sospechar de insuficiencia arterial unilateral. Además de los parámetros ya mencionados, se valoran también el diámetro, flujo, las comunicaciones, y calcificaciones arteriales, así como las venas superficiales (ventral larga, dorsal profunda y dorsales pequeñas) (2,8).

US Doppler pene funcional normal vs. US Doppler pene con DE (10):





La indicación de la ecografía duplex es para pacientes que han sufrido trauma de pene, diagnosticados con enfermedad de Peyronie, con sospecha de enfermedad cardiovascular, o con antecedente de cirugías previas como es el caso de la prostatectomía radical (2,8).

La cavernosimetría y cavernosografía eran los estudios de elección en el pasado para la detección de DE venooclusiva, pero fueron sustituidos por la ecografía duplex de pene, por lo cual solo se utilizan en el estudio de factores puntuales en pacientes ya diagnosticados previamente. La cavernosimetría es usada para detectar la función de los vasos cavernosos, si la presión intracavernosa decae más de 45 mmHg en 30 segundos o existe inhabilidad para aumentar la presión intracavernosa cercana a la presión arterial media se evidencia la presencia de fuga venosa. La cavernosografía refleja presencia de reflujo venoso y observa la existencia de fugas venosas (2,8).

Angiografía por Tomografía Computarizada y arteriografía, la primera era el estudio de elección en el diagnóstico de insuficiencia arterial, se usaba en pacientes jóvenes, pero ahora el estudio de elección es la angiografía por

Tomografía Computarizada con reconstrucción en 3D, pues permite tener una visión completa de las arterias cavernosas y pudendas. La angiografía logra visualizar la vasculatura pélvica y peneana, detecta traumas arteriales, variaciones anatómicas y enfermedades oclusivas, se utiliza más que todo hoy en día en pacientes jóvenes en quienes se considera la cirugía de revascularización. Sin embargo, es invasivo, costoso y requiere supervisión posterior al procedimiento, además que se requiere de un radiólogo intervencionista (2,8).

La resonancia magnética utiliza gadolinio para logra ver los vasos sanguíneos, se utiliza para valorar la impotencia postraumática, prótesis de pene, fractura de pene y placas fibrosas en la enfermedad de Peyronie. Sin embargo, la porción distal de las arterias peneanas no se observa de manera correcta por lo que se prefieren otros estudios antes que este, sin embargo, se recomienda utilizar en pacientes con contraindicaciones de angiografía (2).

El ultrasonido de carótida ha demostrado una asociación en pacientes con DE de origen vascular, pues presentan un grosor aumentado de la capa íntima y media. Se ha propuesto como herramienta para los pacientes que presentan riesgo cardiovascular intermedio-alto que presentan DE, sin embargo, no hay estudios que apoyen el uso de la misma de manera regular para el estudio de DE (2).

## TRATAMIENTO

El objetivo de la terapia de la disfunción eréctil debe ser restaurar tanto la satisfacción de la vida sexual como la erección rígida. La DE no tiene cura, sin embargo, puede ser manejada adecuadamente, para lo cual, se deben tener en cuenta las causas curables, tales como las



hormonales, psicógenas y postraumáticas en jóvenes. El tratamiento se basa tanto en los cambios en el estilo de vida como en tratamiento farmacológico e incluso quirúrgico. (1)

## CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

Se debe dar un manejo adecuado de los factores de riesgo y las comorbilidades al asesorar los cambios en el estilo de vida. Se conoce que la disfunción eréctil y la enfermedad arterial coronaria comparten varios factores de riesgo, por lo cual se recomiendan cambios que puedan ayudar en ambas patologías, tales como pérdida de peso en caso de sobrepeso, disminución en el consumo de sal, suspensión del consumo del alcohol y el tabaco y el incremento de la actividad física (3,8)

Los cambios en el estilo de vida pueden mejorar la función eréctil, sin embargo, se debe utilizar terapia farmacología en el caso de una DE establecida relacionada con otros factores de riesgo o daño orgánico y se debe remitir a los especialistas correspondientes en casos de comorbilidades (8). El ejercicio físico, tanto aeróbico como anaeróbico, mejora la función eréctil a través de diferentes mecanismos que involucran el metabolismo lipídico, la producción de óxido nítrico, la modulación hormonal, la regulación de la presión arterial y el control de la glucosa. Se debe tener en cuenta que los pacientes con DE tienen comorbilidades cardiovasculares, por lo tanto, al recomendar el ejercicio físico se debe de valorar el riesgo cardiovascular subyacente (3)

## CAUSAS CURABLES

La deficiencia de la testosterona es una causa clara de disfunción eréctil, por lo tanto, el reemplazo de testosterona es un tratamiento eficaz tanto para el déficit de la misma como para la disfunción eréctil vasculogénica. Sin

embargo, el manejo tiene ciertas limitaciones, se considera que la respuesta al mismo disminuye con el tiempo y está contraindicado en pacientes con cáncer de próstata activo sin tratamiento y en pacientes previamente tratados debe ser evaluada la condición libre de enfermedad antes de iniciar el tratamiento realizando el tacto rectal y la determinación del PSA. Los pacientes tratados con suplementos deben ser controlados periódicamente en cuanto a eficacia y efectos secundarios en la función hepática y en la próstata, así como en la aparición de policitemia (8).

## INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE5)

Los PDE5 son fármacos antagonistas competitivos de la acción de la PDE5. Son responsables de la hidrólisis de AMPc y GMPc, que inducen aumento intracelular de los niveles de GMPc en el músculo cavernoso, lo que conlleva a la relajación del músculo liso y la erección en respuesta al estímulo sexual al aumentar el efecto endógeno del NO liberado por la estimulación sexual (3,8). Actualmente, representan el pilar de la terapia de la disfunción eréctil al ser bien tolerados y efectivos en más del 70% de los casos. Hay siete inhibidores de la PDE5 con distintas dosis y formulaciones, sin embargo, únicamente sildenafil, vardenafil, tadalafil y avanafil han sido aprobados por la FDA (3).

En cuanto a las contraindicaciones están el uso concomitante de nitratos, ya que disminuye la presión arterial a cifras peligrosas, al igual que se recomienda precaución cuando se administran en conjunto con alfa-bloqueadores debido a la posible potenciación del efecto hipotensor. Estos fármacos son metabolizados por el hígado, por lo tanto, su metabolismo se puede alterar cuando se utiliza junto a fármacos que utilizan la vía de CYP3A4. Los mismos poseen



propiedades vasodilatadoras y amplios efectos hemodinámicos a nivel sistémico (3,8).

Algunas reacciones adversas típicas son cefalea, dispepsia, enrojecimiento facial, mareos, vómitos, diarrea, congestión nasal, mialgias, lumbalgias, dolor o inflamación ocular y alteraciones visuales en la percepción de los colores causada por la inhibición de la PDE6, las cuales pueden ser leves o moderadas y transitorias y también la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (3,8)

Un estudio reciente (9) demostró que la aspirina puede usarse sola en el tratamiento de pacientes con DE vascular o combinada con tadalafil para reducir los efectos secundarios y aumentar el éxito en el tratamiento, sin embargo, los autores aclararon que se deben hacer estudios multicéntricos, aleatorios, controlados con placebo y más extensos sobre este tema para que esta sea una recomendación con un buen sustento científico.

### **INYECCIÓN INTRACAVERNOSA**

Desde hace tiempo se ha utilizado la inyección de prostaglandina E1 en el cuerpo cavernoso. Sin embargo, con los avances en la terapia oral de los inhibidores de la PDE5, estos agentes son utilizados como terapia de segunda línea (3,8). Actualmente las drogas inyectables vasoactivas más utilizadas son la prostaglandina E1 (PGE-1), fentolamina y papaverina, las cuales son eficaces tanto para la DE vascular como la no vascular, ya sea psicógena, hormonal o neurógena. La triple asociación de papaverina, fentolamina y PGE-1 tiene una eficacia entre el 80-92%. Los principales efectos adversos son de naturaleza focal, dolor, priapismo, placas fibróticas de la albugínea y los cuerpos cavernos con el uso crónico y el hematoma/hemorragia subcutánea (3,8).

Según las guías de la Asociación Americana de Urología, se debe de administrar en el consultorio una dosis de prueba a todos los hombres para optimizar la dosificación y asegurar que el paciente no desarrolle priapismo o efectos adversos. De igual manera, no se debería de utilizar esta medicación en pacientes con antecedentes de priapismo recurrente, enfermedad de Peyronie o trastornos de la coagulación (3,8).

### **TERAPIA INTRAURETRAL**

La PGE-1 también se puede utilizar como un supositorio intrauretral en los pacientes que desean evitar las formulaciones orales o las inyecciones. Sin embargo, su uso es menos efectivo que las inyecciones intracavernosas y su principal efecto adverso es el dolor peneano y uretral. Se debe utilizar con cuidado en los pacientes con enfermedad uretral y riesgo aumentado de priapismo. También se debe recomendar el uso del condón durante las relaciones sexuales con mujeres embarazadas para disminuir la exposición fetal a la prostaglandina (3).

### **DISPOSITIVOS DE CONSTRICCIÓN AL VACÍO**

Dispositivos de presión negativa que causan estasis de sangre en los cuerpos cavernosos, se mantiene ahí por la aplicación de un torniquete de caucho en la base del pene para alcanzar una erección. El pene adquiere rigidez suficiente, capaz de permitir la penetración vaginal en el 90% de los casos. Las tasas de satisfacción son del 27-94%. Los efectos no deseados incluyen dolor en el pene, entumecimiento, hemorragia subcutánea y problemas eyaculatorios. La terapia anticoagulante es una contraindicación relativa para el uso de un dispositivo de erección al vacío (8).



## CIRUGÍA VASCULAR

Los pacientes jóvenes con un antecedente claro de trauma pélvico se pueden beneficiar de cirugía vascular. En términos generales, serían hombres jóvenes con disfunción endotelial focal y ausencia de disfunción endotelial sistémica. Esta modalidad de tratamiento tiene un éxito esperado del 50%, el 30% presentarán erecciones espontáneas suficientes para penetrar y el 20% necesitarán tratamiento adyuvante con inhibidores de PDE5 o agentes vasoactivos. La respuesta suele ser mejor en pacientes no fumadores. Sin embargo, la cirugía vascular debe de considerarse un procedimiento experimental en las técnicas de revascularización con la arteria epigástrica y en las formas endovasculares de angioplastia intraluminal al tener limitada evidencia en esta modalidad de tratamiento (8).

## PRÓTESIS PENEANAS

Se consideran como tratamiento de tercera línea al tratarse de un procedimiento invasivo e irreversible. Se debe limitar a quienes tienen un componente orgánico severo, refractario a tratamientos orales e intracavernosos. El índice de satisfacción en el hombre y la pareja se encuentra por encima del 90%. Las complicaciones no son comunes en seguimientos de 5 años, entre estas se encuentran la infección, erosión, perforación, falla mecánica y el dolor. Las infecciones ocurren según el tipo de paciente y sus comorbilidades asociadas, entre el 1 y el 5%, de acuerdo a diferentes series (8)

## CONCLUSIONES

La DE es un problema de salud global, y dada su relación estrecha con la ECV, debe dársele una mayor importancia, sobre todo para lograr un diagnóstico temprano y así poder brindar un abordaje oportuno. En pacientes jóvenes con

disfunción eréctil es mandatorio pensar en una ECV de fondo, por lo que todo el manejo que se brinde en el nivel de atención donde sea captado, debe ir dirigido a estas patologías, evaluando los factores de riesgo corregibles y dando opciones terapéuticas que le ayuden a mejorar su condición.

Es importante para realizar un buen diagnóstico iniciar con la historia clínica y el examen físico completo, pues con estos, se tendrá la primera impresión diagnóstica y guiará junto con pruebas asociadas ya sean de laboratorio para valorar testosterona, función tiroidea, niveles de prolactina; o de imágenes como la ecografía duplex penéana la cual es el estándar de oro para así de esta forma llegar al diagnóstico certero. El manejo de la DE se basa en los cambios en el estilo de vida junto a tratamiento farmacológico o quirúrgico dependiendo de la causa de la DE. El pilar del tratamiento actual son los inhibidores de la PDE-5, principalmente sildenafil, vardenafil, tadalafil y avanafil. Como segunda línea terapéutica están las inyecciones intracavernosas, tales como prostaglandina E1 (PGE-1), fentolamina y papaverina. Sin embargo, estos fármacos producen muchos efectos adversos a nivel local. También tenemos la terapia intrauterina con PGE-1, con menor eficacia que las inyecciones intracavernosas. Los dispositivos de constricción al vacío causan estasis de sangre en los cuerpos cavernosos lo cual produce rigidez suficiente, capaz de permitir la penetración vaginal.

La cirugía vascular se utiliza en pacientes jóvenes con disfunción endotelial focal y ausencia de disfunción endotelial sistémica. La prótesis de pene se considera un tratamiento de tercera línea al tratarse de un procedimiento invasivo e irreversible, esta se debe limitar a quienes tienen un componente orgánico severo, y refractario a tratamientos orales e intracavernosos.



## BIBLIOGRAFIA

1. Özdabakoğlu O., Güllülü S., Sağ S., Şentürk T., Kiliçarslan H., Tütüncü A., Keçebaş M., et al.. Evaluation of arterial stiffness and cardiac function in patients with vascular erectile dysfunction: acute effects of phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil. *International Journal of Impotence Research*. 2017; 29: 96–100. doi:10.1038/ijir.2016.47
2. Ma M., Yu B., Qin F., Yuan J.. Current approaches to the diagnosis of vascular erectile dysfunction. *Transl Androl Urol*. 2020; 9 (2): 709-72. <http://dx.doi.org/10.21037/tau.2020.03.10>
3. Mitidieri E., Cirino G., d’Emmanuele R., Sorrentino R.. Pharmacology and perspectives in erectile dysfunction in man. *Pharmacology & Therapeutics*. 2020; 208: 107493. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107493>.
4. Yafi F.A., Jenkins L., Ibersen M., Corona G., Isidori A.M., Goldfarb S., Maggi M., et al.. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 02 (03): 1-47. doi:10.1038/nrdp.2016.3.
5. Orimoloye O.A., Feldman D.I., Blaha M.J.. Erectile dysfunction links to cardiovascular disease-defining the clinical value. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2019; 29: 458–465. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.002>
6. Shah N.P., Cainzos-Achirica M., Feldman D.I., Blumenthal R.S., Nasir K., Miner M.M, Billups K.L., et al. Cardiovascular Disease Prevention in Men with Vascular Erectile Dysfunction: The View of the Preventive Cardiologist. *Amjmed*. 2015; 08 (038): 251- 259. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.08.038>
7. Osondu C.U., Vo B., Oni E.T., Blaha M.J., Veledar E., Feldman T., Agatston A.S., et al.. The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Vascular Medicine*. 2018; 23(1): 9-20. doi:10.177/1358863X1725809
8. Ceballosa M.P., Álvarez J.D., Silva J.M., Uribe J.F., Mantillae D.. Guía de disfunción eréctil. Sociedad Colombiana de Urología. *Urol Colomb*. 2015;24(3): 185.e1-185.e22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.uroco.2015.04.006>
9. Bayraktar Z., Albayrak S.. Efficacy and safety of combination of tadalafil and aspirin versus tadalafil or aspirin alone in patients with vascular erectile dysfunction: a comparative randomized prospective study. *International Urology and Nephrology*. 2019; 51:1491–1499. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02211-4>
10. Montemayor M, Gutiérrez S., Guerra L. Ultrasonido Doppler en la disfunción eréctil. Hospital Universitario UANL Dr. José Eleuterio González. 2004; <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2004/arm044k.pdf>



# Lactancia Materna: Iniciación, beneficios, problemas y apoyo

## Breastfeeding: Initiation, benefits, problems and support

Pág. 105,118

Recibido: 06-07-2020

Aceptado: 10-09-2020

Dra. Mónica Solano Pochet<sup>1</sup>

1. Médico General. Investigador Independiente, Sustituciones Urgencias Hospital Clínica Bíblica. San José, Costa Rica.

### RESUMEN:

La lactancia materna (LM) es el método preferido y es la fuente nutricional óptima. Se recomienda LM exclusiva los primeros 6 meses, posteriormente acompañada por alimentación complementaria por lo menos hasta los primeros 2 años. Existen factores parentales que influyen en el inicio y en el mantenimiento. La leche humana es rica nutricionalmente, tiene propiedades inmunológicas, antimicrobianas y de desarrollo. La iniciación y mantenimiento se ven influenciados por el ambiente hospitalario, social, cultural y familiar. Existen 10 pasos recomendados para que un hospital sea promotor. Se debe dar a demanda y se debe evaluar la ingesta adecuada. Existen múltiples beneficios a corto y largo plazo asociados para la salud del niño y la madre, la economía, sociedad y los sistemas de salud. Puede prevenir el riesgo de enfermedades agudas y crónicas.

La LM también tiene influencia sobre la madre y ocasiona un incremento en los requerimientos nutricionales. Existen problemas comunes como ingesta inadecuada, dolor, infecciones, secreción, sobreproducción e ictericia neonatal que pueden derivar de la LM, pero con manejo adecuado pueden resolverse y no ser impedimento. Se deben valorar las precauciones y contraindicaciones para LM en cada paciente, como infección materna, madres VIH positivas, uso de sustancias maternas y enfermedades infantiles. Se debe promocionar y apoyar la LM, educando sobre la manera adecuada para hacerlo, sus beneficios y evacuando dudas, aprovechando cada consulta.

### PALABRAS CLAVE:

Lactancia materna, lactancia materna exclusiva, leche humana, iniciación, soporte, beneficios, problemas, destete.



**Abreviaciones:** Lactancia Materna = LM, Lactancia Materna Exclusiva = LME.

## ABSTRACT:

Breastfeeding (BF) is the preferred method and is the optimal nutritional source. Exclusive BF is recommended for the first 6 months, subsequently accompanied by solid foods for at least the first 2 years. There are parental factors that influence the initiation and maintenance. Human breast milk is nutritionally rich, has immunological, antimicrobial and developmental properties. Initiation and maintenance are influenced by the hospital, social, cultural and family environment. There are 10 recommended steps for hospitals to promote BF. The infant should be given on demand and appropriate intake should be evaluated. There are multiple short and long-term benefits associated for the child's and mother's health, the economy, society and health systems. It can prevent the risk of acute and chronic diseases. Also influences the mother and cause increase in nutritional requirements. There are common problems such as inadequate intake, pain, infections, discharge, overproduction and neonatal jaundice that can come from BF, but with proper management they can be resolved and not be an issue. Precautions and contraindications must be assessed in each patient, such as infection, HIV positive mother, use of maternal substances and childhood illness. BF should be promoted and supported, educating on the appropriate way of doing it, its benefits and evacuating doubts, taking advantage of each consult.

## KEY WORDS:

Breastfeeding, exclusive breastfeeding, human breast milk, initiation, support, benefits, problems, weaning.

## INTRODUCCIÓN

La lactancia materna (LM) es el método preferido universalmente (1,4) y es la fuente nutricional óptima en los primeros 6 meses de vida (1,2,5,9,10,11,12). La AAP, AAFP, ACOG, OMS y CPS recomiendan LM exclusiva (LME) los primeros 6 meses (1,5,9,10,11,12), seguida por LM con alimentación complementaria en el primer año de vida o más allá por los beneficios (1,5,6). La OMS recomienda LM por lo menos hasta los primeros 2 años (5,6,13). En niños tiene múltiples beneficios nutricionales, sobre la función gastrointestinal, contiene sustancias bioactivas que protegen contra enfermedades infecciosas y otorga bienestar psicológico (2,8,11). Estudios epidemiológicos sugieren que la leche humana contribuye a la protección de enfermedades inflamatorias, autoinmunes y malignas en la infancia, con impacto a largo plazo en la función inmune (2). En las madres también se dan beneficios (8). Las madres y niños sin LM tienen mayores riesgos de salud (4), la LM subóptima se asocia a riesgo infantil aumentado de morbilidad con aumento de riesgo para condiciones crónicas (5). Cualquier cantidad recibida de LM es mejor que nada, pero los beneficios se aumentan a mayor duración (6). La capacidad materna para producir leche en cantidad y calidad suficiente para el crecimiento infantil es bastante resistente a la deprivación nutricional materna. Las mujeres que dan LM tienen aumentadas las demandas nutricionales (7). Para muchas mujeres las dificultades para la lactancia resultan en terminación previo al periodo recomendado. Sin embargo, con soporte, recomendaciones y tratamientos adecuados muchos de estos problemas se pueden solucionar y la LM se puede sostener por periodos más prolongados (4). Las madres de niños prematuros encuentran una variedad de barreras y retos para la LM que resultan en



una disminución de LM comparado con niños a término, se debe hacer énfasis en lograr romper estas barreras para beneficio del niño (12). El soporte materno e infantil durante la estancia hospitalaria y posterior al egreso junto a la educación y soporte pre y posnatal incrementan la duración y el éxito (6,10).

## METODOLOGÍA

Para la creación de este artículo, se consultaron bases de datos de UpToDate, PubMed, Clinical Key, Elsevier, The Cochrane para buscar artículos recientes sobre el tema en revisión. De los artículos encontrados, se seleccionaron 13 referencias bibliográficas. Los criterios de inclusión utilizados para la búsqueda fueron: A) Periodo de tiempo comprendido entre 2012 a 2020. B) Idioma inglés y español. Para esto, se utilizaron términos de búsqueda como: "Breastfeeding", combinando con "Initiation" "Prevention", "Problems", "Weaning", "Support", "Benefits".

## EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de las recomendaciones mundiales para promover LME, solo 35% de los recién nacidos a nivel mundial la reciben después de 3-4 meses posteriores al nacimiento (13). En EEUU 75% inicia LM, pero este porcentaje se afecta significativamente por diferencias culturales y sociodemográficas, variando desde 30% a 80.6% (1). Existen problemas éticos, prácticos y epidemiológicos para los estudios de LM (1,2). Las madres que amamantan usualmente practican actividades que promueven la salud, son niños con distintas clases sociales, que van a guarderías por periodos distintos, las madres que piensan que sus hijos tienen alto riesgo para alergias y las madres de niños que comienzan a mostrar signos de enfermedad tienden a dar

LM por periodos más prolongados. Existen variaciones en la duración y el patrón, por lo general no se interrumpe repentinamente, es un proceso gradual que puede tardar desde días hasta meses haciendo difícil evaluar la dosis de exposición (2). Existen factores que influyen la continuidad de LM como falta de confianza, dolor, problemas de succión, grietas, infecciones, ingurgitación, mastitis, llanto del bebé, tipo de nacimiento, contacto piel con piel, mala experiencia previa, comentarios de familiares o amigos, trabajo, nivel socioeconómico y educativo (1,13). La mayor parte de los abandonos a la LM se dan durante las primeras 4 semanas y entre los 3-4 meses de vida, los cuales coinciden con el retorno de la madre al trabajo (13).

**Factores Parentales:** Para poder promover la LM, es necesario entender que factores son importantes para los padres al decidir LM sobre fórmula, cuáles son los que la impiden y las razones para terminarla tempranamente (9). **Factores asociados al fallo para iniciar LM:** <25 años, madre soltera, bajo nivel de educación, fumado, bajo peso o prematuridad del neonato, pobreza, embarazo no deseado, depresión postparto, regreso temprano al trabajo. **Factores asociados al fallo del mantenimiento de LM:** Dificultades para la lactancia y percepción materna que la LM no cumple las necesidades de su hijo o de suministro inadecuado, dolor en pezones, falta de confianza propia, depresión, regreso al trabajo (9).

## COMPONENTES DE LA LECHE HUMANA

La leche humana tiene propiedades inmunológicas y componentes biológicamente activos como macro-micronutrientes, células vivas, factores de crecimiento, compuestos antiinflamatorios, sustancias inmunológicas



e inmunoprotectoras (2,5). Muchos de estos factores son resistentes a las enzimas digestivas y son activos biológicamente en la superficie mucosa. Incluyen: (5) Actividad antimicrobiana: Inmunoglobulinas, IgA, lisozimas, enzimas antimicrobianas, lactoferrina, ácidos grasos libres, monoglicéridos, lipasa, mucinas, leucocitos, células madre y oligosacáridos con acción antimicrobiana y prebiótica que ayudan a proteger contra infecciones y el desarrollo de enterocolitis necrotizante (2,5). Actividad inmunomoduladora: interleukina-10, ácidos grasos poliinsaturados, acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas, glicoconjugados, agonistas y antagonistas de respuesta inmune innata. Protegen de enterocolitis necrotizante (2,5). Factores que promueven el desarrollo y funcionamiento gastrointestinal: proteasas, hormonas, factores de crecimiento, mediadores gastrointestinales, aminoácidos que estimulan el crecimiento del enterocito, influencia en desarrollo de flora intestinal (5).

## INICIACIÓN

-Ambiente hospitalario: Durante la hospitalización hay mayores posibilidades de iniciar LM si hay políticas que la promuevan (10,11). La OMS y UNICEF desarrollan 10 pasos para que un hospital promueva LM: 1. Políticas hospitalarias que cumplan con el código internacional de marketing de sustitutos de leche humana, tener política de alimentación infantil escrita y que sea comunicada al personal y padres. 2. Entrenar a todo el personal con conocimientos, competencia y habilidades necesarias para apoyarla. 3. Informar a todas las embarazadas y su familia sobre la importancia, beneficios y manejo de la LM. 4. Facilitar el contacto piel con piel e iniciar LM tan pronto como sea posible. 5. Enseñar a las madres como dar lactancia y como mantenerla. 6. No dar otros alimentos o

bebidas a los recién nacidos a menos que sean médicamente indicados. 7. Permitir que las madres y niños permanezcan juntos 24 horas al día. 8. Alentar LM a demanda y ayudar a las madres a reconocer y responder las señales de hambre. 9. Aconsejar a las madres sobre los riesgos de chupones, pezoneras o chupetas. 10. Coordinar el egreso para que los niños y padres tengan acceso al apoyo y velar por el establecimiento de grupos de apoyo para LM y referir a las madres (1,10). En la sala de parto se debe incentivar el contacto piel con piel, poner en contacto los labios del niño con los pezones de la madre y la LM se debe iniciar cuanto antes posible, idealmente en la primera hora.

La iniciación en cesáreas es menor a los partos vaginales. Los cuidados postparto incluyen educación y apoyo parental, evaluando LM e identificando posibles problemas. Posterior al egreso, se debe reevaluar a la madre y al niño 24-48 horas después (10,11).

### - Mecánica de la alimentación:

! La lactogénesis ocurre en 2 etapas; I iniciación secretora en la segunda mitad del embarazo y II Activación secretora que ocurre después del nacimiento.

### Posición:

La madre debe estar en una posición cómoda mientras amamanta, el niño se acomoda con la boca opuesta al pezón materno, con el cuello ligeramente extendido. La cabeza, hombros y cadera alineados o se puede colocar en posición de "fútbol" (10). Sello: Se debe formar un sello con los labios del niño alrededor del pezón y de una porción suficiente de tejido mamario que permite la extracción eficiente de leche. Se toma



el pecho con una mano con 4 dedos debajo y el pulgar encima, el niño abre su boca y agarra el pezón completo y cuanto pueda de areola (10), deben haber 3-4cm del tejido mamario en la boca del niño (6). La lengua del niño alarga el pezón y comprime los conductos lactíferos contra el paladar duro facilitando la extracción. Apariencia de un sello adecuado: Ángulo de 120° entre el labio superior e inferior, eversión de los labios, la barbilla y nariz están en proximidad del pecho, mejillas se ven llenas, lengua visible debajo del pezón (10), se deben escuchar sonidos del niño tragando, patrón rítmico de succión y tragado (6). Se puede ver afectado por anquiloglosia o disfunción neurológica en el niño y pezones maternos invertidos (6,10).

#### - LM a demanda:

A demanda significa que se da LM en respuesta a las señales de hambre del niño. Se ofrecen ambos pechos en cada toma, el primer pecho que se ofrece debe alternarse para que cada pecho reciba igual estimulación y drenaje. La frecuencia para amamantar es variable y depende de factores como suministro de leche humana, eficacia de las tomas previas y capacidad del lactante para modular su comportamiento. Las señales de hambre son cambios en el comportamiento, llevar las manos a la boca, succión de los puños y dedos, agitación, movimiento de extremidades y por último llanto. Se debe alimentar al inicio de los signos para que el niño esté menos agitado y poder hacer un sello adecuado. Durante la primera semana postparto o hasta que LM esté establecida, se debe amamantar al niño al mostrar signos de hambre o se debe despertar al niño para amamantarlo si han pasado 4 horas desde el inicio de la última toma. Signos de saciedad: el niño suelta el pecho, relaja los músculos faciales y las manos o se queda dormido (10).

#### - Evaluación de la ingesta:

Durante la primera semana el niño realiza 8-12 tomas diarias, a las 4 semanas 7-9 tomas diarias. La duración de las tomas depende de la eficiencia puede ser de 5-20 minutos por pecho, inicialmente es de 10-15 minutos por pecho y para el mes 8-10 minutos. En las primeras 24 horas orinan 1 vez, 2-3 veces en el segundo día, 4-6 en el tercer y cuarto día, al quinto día los niños orinan 6-8 veces por día.

Presentan heces transicionales los primeros 3 días, después del cuarto día defecan 3 o más veces por día y para el quinto día las heces son pastosas y color amarillo pálido. Durante las primeras 24 horas las tomas son de 6mL por toma, día 3 son 30mL y día 5 son 60mL. Los niños a término normalmente pierden 7% de su peso corporal al nacimiento en los primeros 3 a 5 días y lo recuperan 1-2 semanas después del nacimiento. Si el niño pierde >7% de su peso o falla para recuperarlo se debe considerar la opción de ingesta inadecuada. Deben ganar 15-40g/día o 105-210g por semana. Se debe evaluar si los pechos maternos se llenan de leche y si hay alguna lesión.

La producción es dependiente de la estimulación y evacuación de los pechos para que el organismo a través de la prolactina produzca la cantidad de leche que el infante requiere, sin la evacuación adecuada el cerebro interpreta que no requiere más producción (4,6,10).

La suplementación se debe reservar para pacientes que han perdido >7% del peso de nacimiento a los 5-10 días, signos de deshidratación, <3 deposiciones fecales pequeñas por día y el suministro materno es limitado (10).

#### -Lactancia Materna en Pretérminos:



Prematuros deberían recibir leche por sus múltiples beneficios (1,12). Muchos no pueden alimentarse del pecho inicialmente, pero la leche debe ser extraída, colectada y dada al niño por otros medios. LM depende del desarrollo de habilidades orales, de localizar el pecho materno y hacer un sello adecuado. Durante la hospitalización, la progresión de LM es monitorizada evaluando la ingesta por el peso en el lactante. Cuando el niño demuestra habilidad para consumir todas las tomas diarias se puede hacer un esquema a libre demanda modificado basado en una ingesta mínima de leche en 24 horas. Requieren suplementación de hierro (12).

#### **-Uso de chupeta:**

La evidencia actual sugiere que las chupetas no interfieren con el establecimiento o mantenimiento de la lactancia (10) y puede tener efecto protector contra el síndrome de muerte súbita infantil (1,10).

#### **- Suplementos:**

Se puede suplementar con hierro oral profiláctico a partir del cuarto mes de edad en niños nacidos a término y con peso adecuado, para reforzar las reservas (1).

### **BENEFICIOS**

#### **- Beneficios a corto plazo:**

Neuroconductuales: el contacto piel con piel ayuda a la adaptación y parece tener efecto analgésico. Función Gastrointestinal: estimula el crecimiento adecuado, desarrollo y función del sistema gastrointestinal e influencia el desarrollo de la flora intestinal, tiene

componentes estimuladores del crecimiento y motilidad gastrointestinal y factores protectores (5). Reduce el riesgo de gastroenteritis y diarrea un 64% (1,5,13), aumenta el tiempo de vaciado gástrico, aumenta la actividad de la lactasa intestinal y disminuye la permeabilidad intestinal en prematuros (5), reduce el riesgo de desarrollo de enterocolitis necrotizante un 58%.

#### **Enfermedad respiratoria:**

reduce 72% el riesgo de enfermedad respiratoria y disminuye la severidad de bronquiolitis 74%. Otitis media: la incidencia de otitis media y otitis media recurrente se reduce 23%, pero más allá de 3 meses de LM se reduce 63% (1,5). Infección del tracto urinario: reduce el riesgo de infección urinaria y se cree que es por mayor contenido en la orina de oligosacáridos, lactoferrina e IgA secretora. Sepsis: disminuye el riesgo de sepsis neonatal (5). Síndrome de muerte súbita infantil: reduce 36% el riesgo y a mayor tiempo de LME mayor protección (1,5). Mortalidad y hospitalización: reduce el riesgo (5).

#### **- Beneficios a largo plazo:**

Enfermedades agudas: efecto en reducir enfermedades agudas incluso cuando la LM ha sido descontinuada y parece aumentar a mayor tiempo lactando (5). Enfermedades Crónicas: LM reduce la incidencia de enfermedades como diabetes Mellitus tipo 1 y 2 un 30%, síndrome inflamatorio intestinal se reduce 31%, sibilancias, maloclusión y caries dentales, reduce 20% el riesgo de leucemia y linfoma, a mayor duración de LM reduce el riesgo de obesidad 15-30%, hay cierta asociación a disminución en factores de riesgo cardiovascular, reduce el riesgo de enfermedad celiaca 52%, se asocia a mejoras en el neurodesarrollo con mayor coeficiente intelectual a futuro, desarrollo cognitivo, función



visual y función auditiva, y disminución del déficit de atención e hiperactividad y trastornos del espectro autista (1,5). Impacto en el desarrollo de enfermedad alérgica: LME por 3-4 meses se asocia a disminución en el riesgo de asma, dermatitis atópica y eczema 27% en población de bajo riesgo y 42% en lactantes con historia familiar positiva (1,2,13). El efecto en el desarrollo de rinitis alérgica es controversial, se ha encontrado asociación con reducción. LME en los primeros 4 meses puede disminuir el riesgo de alergia a la leche de vaca (2).

### **-Beneficios económicos:**

Tiene beneficios económicos familiares y sociales. Beneficios sociales: Se realizó un análisis global siguiendo las recomendaciones de las OMS el cual estima la cantidad de muertes que se pueden prevenir anualmente: 595,379 muertes por diarrea y neumonía en niños de 6-59 meses de edad, 974,566 casos de obesidad, 98,243 muertes por diabetes mellitus 2, cáncer de mama y ovárico.

Estos y otros efectos adversos de salud por falta de LM óptima se traducen en pérdidas globales económicas de \$341.3 billones anuales (8). Si el 90% de las madres en EEUU dieran LME por 6 meses se ahorrarían 13 billones anuales (1). Además, tiene beneficios ambientales al evitar el uso de agua para preparar la fórmula y su consumo, desperdicio de plástico, papel y metal de las botellas y empaques de la fórmula, emisiones de carbón asociadas con la producción, empaque, transporte y preparación de la fórmula.

### **Beneficios familiares:**

Se ahorra el costo económico de la fórmula y costos médicos por enfermedades prevenibles

tanto en las madres como en los niños (8).

### **LACTANCIA EN LA MADRE**

#### **- Evaluación prenatal de los pechos:**

Se deben evaluar factores que pueden intervenir con la lactancia, como tejido mamario hipoplásico, anomalías del pezón y cirugía mamaria (9).

#### **- Beneficios Maternos:**

Tiene beneficios maternos a corto y largo plazo (1,8), como reducción de riesgo de pérdida sanguínea postparto al activar oxitocina (1,8), involución uterina más rápida (1), amenorrea (1) y retraso en la ovulación posterior al nacimiento (8), el tiempo de retraso varía y depende de la frecuencia de LM (8), disminución del riesgo de cáncer de mama, ovárico y endometrial, prevención de enfermedad cardiovascular, disminución en el riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2, la protección es mayor en aquellas con LM prolongada (1,8), disminución en el riesgo relativo para artritis reumatoide (1).

El cambio de peso es muy variable (7), los estudios relacionados al retorno del peso previo al embarazo han sido inconclusos (1,8). Se da pérdida mineral ósea durante la lactancia por reabsorción ósea, pero se da remineralización durante el destete y posterior a LM, no aumenta el riesgo de fracturas a largo plazo (7,8).

#### **- Determinantes del volumen lácteo:**

contacto piel con piel al nacimiento, demanda del lactante, nutrición materna, vaciamiento de las mamas, fumado, estrés, ansiedad, fatiga y enfermedad materna, uso de anticonceptivos orales combinados (7).

#### **- Efectos de la nutrición materna en la calidad**



## de la leche:

LM requiere energía y nutrientes adicionales en la leche. La calidad de la leche humana por lo general es suficiente para el crecimiento infantil aún cuando la dieta materna es limitada (7,9). El contenido de proteínas no suele afectar la leche. El contenido graso tiene mínimos efectos en la cantidad de los ácidos grasos en la leche. La concentración de vitaminas lipo e hidrosolubles es reducida en la leche si hay deficiencia en la madre y se aumentan con la suplementación. Contenido mineral es independiente de los niveles maternos (7).

### - Requerimientos nutricionales:

El requerimiento calórico se basa en la edad, peso, altura y actividad, de los 0-6 meses postparto requieren 330 kcal/día más, de los 7-12 meses requieren 400kcal/día. Se recomiendan 71 g/día de proteína de los 0-6 meses y en promedio 1g de proteína por 100mL de leche producido. Los requerimientos de vitaminas lipo e hidrosolubles están aumentados. Los requerimientos de calcio, fósforo y magnesio son los mismos que en las mujeres no lactantes. Se necesitan 9mg de hierro por día, inferior a las no lactantes ya que la amenorrea reduce la pérdida de hierro. El requerimiento de Zinc y Selenio está aumentado (7). Muchos médicos recomiendan continuar con las vitaminas prenatales durante la lactancia (1).

### - Dietas especiales:

En mujeres con sobrepeso u obesas se debe restringir la ingesta de 500kcal/día y realizar ejercicio (7). Las dietas vegetarianas tienen más riesgo de deficiencia mineral, vitamínica y proteica, se puede suplementar con calcio, vitamina D y B12. Las que tienen dieta vegana

deben tomar suplementos vitamínicos que contengan vitamina B12 (7,9). No se recomienda evitar ciertas comidas para prevenir alergias en los lactantes. Se recomienda evitar el consumo de pescados con altas concentraciones de mercurio (7), pero no se niega el consumo de todos los pescados ya que el omega 3 es beneficioso para el lactante (1).

### - Embarazos subsecuentes:

El embarazo no es una contraindicación para la lactancia, pero la ingesta calórica debe aumentarse. Durante el embarazo la composición de la leche cambia y el suministro disminuye. La succión puede estimular contracciones (9).

## PROBLEMAS COMUNES

- Ingesta inadecuada de leche humana: la ingesta inadecuada o la percepción de la misma, es la causa más común para terminación de LM. Se puede deber a falla para la extracción por el niño o insuficiente producción. El diagnóstico se hace clínicamente por la historia, disminución en excretas urinarias y fecales y pérdida de peso. Signos de ingesta inadecuada: pérdida de peso >7%, no hay sonidos audibles del niño tragando durante la alimentación, <6 pañales húmedos por día, <3 defecaciones por día, hipernatremia (sodio sérico >150 mEq/L), deshidratación, pueden llegar a presentar ictericia neonatal, cambios mínimos en los pechos maternos, dolor en los pezones maternos después de 30-60 segundos del inicio de la lactancia. El manejo se basa en optimizar la técnica, se debe evaluar si hay producción inadecuada o si hay pobre extracción. Evitar suplementar con fórmula o LM de donante ya que disminuye la producción, pero esta puede ser necesaria en ciertos casos para una nutrición adecuada. No se recomienda el uso de galactogogos (4,6,10).



### - Ictericia Neonatal:

La LM se asocia con hiperbilirubinemia por 2 entidades distintas: falta de ingesta de leche humana o ictericia de la leche materna. La primera, se manifiesta con los signos de ingesta inadecuada de leche humana mencionados anteriormente y es la causa más frecuente de ictericia en la primera semana de vida. La segunda, la madre tiene una adecuada producción de leche, pero se da elevación de la bilirrubina indirecta por inhibición competitiva enzimática contra la bilirrubina indirecta en el hepatocito y circulación enterohepática (4,10).

### - Dolor mamario y de pezones:

El dolor puede ser ocasionado por succión o sello inadecuado, vasoconstricción, congestión mamaria, ductos obstruidos, galactoceles, infecciones, excesiva producción de leche, dermatitis, psoriasis. Se evalúa con la historia, examinación del niño y de los pechos maternos, y observación de la alimentación. El manejo incluye la prevención de lesiones y tratar los pezones lastimados, remover un poco de leche para aliviar la congestión, utilizar compresas tibias para facilitar la extracción, compresas frías al finalizar la toma, utilizar antiinflamatorios, tratar los trastornos mamarios y los problemas mecánicos en el lactante (4,6).

### - Infecciones mamarias:

Mastitis es una inflamación localizada de la mama que se asocia a fiebre, mialgias, dolor mamario y enrojecimiento, causada por congestión, pobre drenaje, ineficiente extracción o alimentaciones infrecuentes, sobreproducción láctea, trauma en pezón y presión en el pecho. Absceso mamario: es una colección localizada de pus usualmente

precedida por mastitis, se manifiesta como la mastitis con dolor mamario, síntomas sistémicos con una masa palpable, fluctuante y suave. Infección candidiásica se manifiesta como dolor mamario desproporcionado a los hallazgos físicos, historia de candidiasis vaginal materna o candidiasis oral o del pañal en el lactante, piel brillante o escamosa en el pezón, cultivo positivo. Se trata con antifúngicos tópicos y en casos refractarios con antifúngicos orales (4).

### - Secreción sanguinolenta por el pezón:

Algunas mujeres presentan descarga sanguinolenta durante los primeros días, es más común en el primer embarazo, se da por mayor vascularización de los ductos con el inicio de la producción láctea. Si continúa más allá de la primera semana se deben considerar otras causas, como pezones agrietados, mastitis y papiloma intraductal (4).

### - Sobreproducción láctea:

Generalmente, la producción es determinada por la demanda infantil, pero en este caso la producción supera la demanda. En algunos casos la eyección láctea es muy fuerte y el lactante puede tener problemas para alimentarse, puede ahogarse, toser o tornarse irritable, pueden tener aumento o pérdida de peso. Se maneja con una posición más erecta o de lado para amamantar, reducción manual del flujo, estrategias alimentarias, compresas frías, medicamentos como galactogogos (4).

### - Ictericia Neonatal:

la LM se asocia con hiperbilirubinemia en 2 tipos de entidades; ictericia de la leche materna o ictericia por leche materna (4).

### Destete



El destete es una decisión personal materna en su contexto social, influenciada por factores como embarazos, salud, trabajo y carrera profesional. El destete repentino no es recomendado. La madre puede experimentar congestión mamaria, rápido descenso de prolactina que puede aumentar síntomas depresivos y una especie de resfrío por reabsorción de productos de la leche. Se recomienda el destete rutinario, el cual es más fácil después de los 6 meses con el inicio de comidas sólidas ya que el niño mismo lo lidera al ir disminuyendo las tomas y el proceso gradual de destete comienza. Las estrategias incluyen dejar de dar alguna de las tomas cada 2-5 días, reduciendo la duración de cada toma y aumentando el tiempo entre cada toma. Es importante que durante el proceso la mamá mantenga la cercanía. Si sucede congestión mamaria se debe evitar extraer la leche ya que estimula la producción (4).

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

### -Infección materna:

Mujeres infectadas por virus linfotrófico humano de células T tipo I o II o brucelosis no tratada no deben dar LM. Las mujeres con lesiones herpéticas en los pechos no deben amamantar del lado afectado hasta que la lesión se resuelva y se deben cubrir las lesiones para que el bebé no entre en contacto. Las mujeres con tuberculosis activa no deben amamantar, pero si pueden dar leche extraída ya que tuberculosis no se transmite en la leche. Las madres que desarrollan varicela 5 días previos o 2 días posteriores al nacimiento deben ser separadas de sus hijos, pero se pueden alimentar con leche extraída ya que no hay transmisión a través de esta. Las madres con influenza H1N1 deben ser separadas de sus hijos hasta estar afebriles,

pero la leche extraída si puede ser administrada. La transmisión por CMV se puede dar en niños de muy bajo peso al nacer, pero si la leche es pasteurizada se inactiva el virus, pero también daña los factores bioactivos y los nutrientes (1,9). La hepatitis materna por virus de hepatitis B es compatible posterior a la inmunoprofilaxis. Se debe evitar administrar la vacuna para fiebre amarilla excepto en áreas con brotes (9).

### - Madres VIH positivas:

La transmisión madre a hijo se puede dar intraútero, en el parto o postnatal a través de la LM. Se ha detectado virus en la leche humana y mayores índices de transmisión en áreas donde la alimentación es principalmente LM. Se sugiere que la transmisión es mayor en los primeros meses de vida. El principal factor para transmisión, es la viremia en la madre. Se asocian a incremento en el riesgo de transmisión niveles altos de ARN de VIH en plasma, niveles de ADN y ARN de VIH en la leche humana, madres inmunosupresas con conteos bajos de CD4 e infecciones en los pechos (3). La transmisión puede ser reducida con la administración de antiretrovirales maternos y profilaxis antiretroviral infantil (3). Se debe balancear el riesgo de transmisión de VIH y el de malnutrición e infecciones severas (3). Madres infectadas por VIH con posibilidades para sustituir LM por fórmula deben sustituirla. Si la sustitución no es posible, se recomienda LME con antiretrovirales por 6 meses y posteriormente junto con alimentación complementaria reduciendo el riesgo de contagio (1,3,9).

### - Uso de sustancias maternas:

Se contraindica LM en madres que utilizan drogas ilícitas como cocaína, fenciclidina y marihuana. Las madres dependientes de narcóticos



pueden amamantar si se encuentran en un programa supervisado para el mantenimiento de metadona, VIH negativos y si tienen tamizaje negativo por drogas ilícitas (1,9).

El alcohol puede inhibir la respuesta de la prolactina a la succión y afectar negativamente el desarrollo motor infantil, se puede consumir ocasionalmente pero no más de 0.5g/kg de la madre y se debe amamantar hasta 2 o más horas después de la ingesta para minimizar su concentración en la leche (1,7).

Mujeres que lactan pueden tomar 2-3 tazas de bebidas cafeinadas por día (7). Fumar no es una contraindicación absoluta, pero debe ser desalentado ya que se asocia a síndrome de muerte infantil súbita y a alergia respiratoria (1,9). La mayoría de fármacos son compatibles con la lactancia. Los medicamentos que pueden ser prescritos directamente al niño por lo general son seguros porque las dosis transmitidas por la leche son inferiores a las dosis terapéuticas.

Por lo general medicamentos con pobre biodisponibilidad oral no afectan al niño, los medicamentos con barrera para proteínas, con baja solubilidad lipídica o con alto peso molecular no pasan en la leche. El riesgo de toxicidad aumenta en niños prematuros y enfermos y es rara en >6 meses. La exposición se puede minimizar al administrar el medicamento posterior a amamantar y antes del sueño prolongado (4). No se recomienda la lactancia en madres recibiendo anfetaminas, agentes quimioterapéuticos, estatinas y ergotamina (1).

#### - Factores infantiles:

La galactosemia infantil y el déficit congénito de lactasa son una contraindicación absoluta para LM, otros errores innatos del metabolismo como

fenilcetonuria pueden recibir LM parcial, pero los niveles de fenilalanina deben ser monitoreados y la LM ajustada (1,9).

#### PROMOCIÓN:

##### - Rol Médico:

Todos los médicos deberían guiar y apoyar a los padres que eligen LM, promover LM como norma, conocer los principios y el manejo, desarrollar habilidades para evaluar si la LM es adecuada, promover políticas hospitalarias compatibles con la AAP, OMS y UNICEF para una LM exitosa, tienen un rol esencial en la educación prenatal, impulsando la LM durante la hospitalización, dando consejo y apoyo a la madre durante la hospitalización y posterior al egreso, se deben aprovechar las consultas postnatales para alentar la LM y se debe evitar entregar fórmulas (1,9).

##### - Apoyo y educación parental:

La LM es un acto natural y aprendido que es posible para las madres al tener información adecuada, apoyo familiar, comunitario y de los sistemas de salud. La promoción, debe incorporar factores culturales y considerar los ambientes familiares (13). Parte del éxito depende de profesionales brindando educación y apoyo. Se recomiendan programas educativos pre y posnatales, que incluyan habilidades prácticas, material escrito y apoyo postparto con seguimiento. La presencia de padres comprometidos y educados con LM se asocia a mayor efectividad. El apoyo se debe extender por todo el tiempo que se brinde LM. Se debe evitar entregar fórmula o material promocional de fórmulas (9). En los trabajos, se debe brindar un ambiente amigable para las madres con espacios físicos y tiempo para extracción de



leche (1). En muchos casos, las madres podrían no tener la información suficiente o haber decidido dar LM, por lo que se le deben explicar los beneficios. La mayoría de prematuros al inicio no pueden alimentarse directamente del pecho y sus madres necesitan instrucciones y educación para la extracción y almacenaje de la leche. Cuando el bebé ya puede alimentarse del pecho se debe enseñar a las madres la mejor manera para iniciar y enseñar el mejor manejo para LM posterior al egreso (12).

### CONCLUSIONES:

La LM es un asunto de salud pública, debe ser promovida y apoyada. Se debe velar por la educación del personal de salud, materna y familiar para optimizarla. La LM es el método preferido para alimentación exclusiva en menores de 6 meses y en combinación con alimentación complementaria hasta los 2 años o

más por sus múltiples beneficios a corto y largo plazo en el lactante, en la madre, economía y en los sistemas de salud. Se debe fomentar un ambiente hospitalario que propicie el inicio y el mantenimiento de la LM. La capacidad materna para producir leche es bastante resistente a la privación nutricional, pero las mujeres que dan LM tienen aumentadas las demandas nutricionales. Existen ciertos problemas relacionados a la lactancia, pero en su mayoría con la guía adecuada se pueden superar. Hay una serie de contraindicaciones y precauciones las cuales deben ser valoradas en cada paciente.

El destete se debe hacer rutinaria y respetuosamente. En cada consulta después del nacimiento, se debe evaluar el estado de la LM y se debe aprovechar para evaluar, abarcar dudas y apoyar.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Arthur L Eidelman, MD, Richard J Schanler, MD. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012 March; 129 (3): 827-841. DOI: 10.1542/peds.2011-3552 Recuperado de: <http://pediatrics.aappublications.org/content/129/3/e827.full.html>
2. David M Fleischer, MD. The impact of breastfeeding on the development of allergic disease. *UpToDate*. 2019 Apr 5: 1-16. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/the-impact-of-breastfeeding-on-th...earch\\_result&selectedTitle=8~150&usage\\_type=default&display\\_rank=8](https://www.uptodate.com/contents/the-impact-of-breastfeeding-on-th...earch_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8)
3. Grace John-Stewart, MD. Prevention of HIV transmission during breastfeeding in resource-limited setting. *UpToDate*. 2019 Oct 18: 1-37. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-hiv-transmission-du...arch\\_result&selectedTitle=12~150&usage\\_type=default&display\\_rank=12](https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-hiv-transmission-du...arch_result&selectedTitle=12~150&usage_type=default&display_rank=12)
4. Jeanne Spencer, MD. Common problems of breastfeeding and weaning. *UpToDate*. 2020 Jan 28: 1-50. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/common-problems-of-breastfeeding...arch\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/common-problems-of-breastfeeding...arch_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
5. Joan Y Meek, MD, MS. Infant benefits of breastfeeding. *UpToDate*. 2020 Jun 4: 1-26. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/infant-benefits-of-breastfeeding/print?search=breast%20feeding&topicRef=4996&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/infant-benefits-of-breastfeeding/print?search=breast%20feeding&topicRef=4996&source=see_link)



6. Katie L Westerfield, DO, Kristen Koenig, MD, Robert Oh, MD, MPH. Breastfeeding: Common questions and answers. *Am Fam Physician*. 2018 Sep 15; 98 (6): 368-373C. Recuperado de: <https://www.aafp.org/afp/2018/0915/p368>
7. Nancy F Butte, PhD, Alison Stuebe, MD, MSc. Maternal Nutrition during lactation. *UpToDate*. 2020 Apr 20: 1-35. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/maternal-nutrition-during-lactation/print?search=breast%20feeding&topicRef=4986&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/maternal-nutrition-during-lactation/print?search=breast%20feeding&topicRef=4986&source=see_link)
8. Rafael Pérez-Escamilla, PhD, Sofía Segura-Pérez, MS, RD. Maternal and economic benefits of breastfeeding. *UpToDate*. 2019 Nov 26: 1-12. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/maternal-and-economic-benefits-of-breastfeeding/print?search=breast%20feeding&topicRef=5013&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/maternal-and-economic-benefits-of-breastfeeding/print?search=breast%20feeding&topicRef=5013&source=see_link)
9. Richard J Schanler, MD, Debra C Potak, RN, BSN, IBCLC. Breastfeeding: Parental education and support. *UpToDate*. 2019 Nov 1: 1-24. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/breastfeeding-parental-education-and-support/print?search=breast%20feeding&topicRef=4960&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/breastfeeding-parental-education-and-support/print?search=breast%20feeding&topicRef=4960&source=see_link)
10. Richard J Schanler, MD, Debra C Potak, RN, BSN, IBCLC. Initiation of breastfeeding. *UpToDate*. 2020 Jan 1: 1-33. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/initiation-of-breastfeeding/print?search=breast%20feeding&topicRef=4996&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/initiation-of-breastfeeding/print?search=breast%20feeding&topicRef=4996&source=see_link)
11. Sarah S Cohen, PhD, Dominik D Alexander, PhD, Nancy F Krebs, MD, Bridget E Young, PhD, CLC, Michael D Cabana, MD, MPH, Peter Erdmann, PhD et al. Factors associated with breastfeeding initiation and continuation: A Meta-Analysis. *The Journal of Pediatrics*. 2018 Dec; 203: 190-196. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.008>
12. Steven A Abrams, MD, Nancy M Hurst, PhD, RN, IBCLC. Breastfeeding the preterm infant. *UpToDate*. 2020 Jan 28: 1-23. Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/breastfeeding-the-preterm-infant/print?search=breast%20feeding&topicRef=4978&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/breastfeeding-the-preterm-infant/print?search=breast%20feeding&topicRef=4978&source=see_link)
13. Susana Martín-Iglesias, M Jesús Santamaría-Martín, Ahinoa Alonso-Álvarez, Milagros Rico-Blázquez, Isabel del Cursa-González, Ricardo Rodríguez-Barrientos, Aurora Barber-a-Martín et al. Effectiveness of an educational group intervention in primary healthcare for continued exclusive breastfeeding: PROLACT study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018; 18 (59): 1-10. Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1679-3>

