

CIENCIA & SALUD

UCIMED

Revista Bimestral

Febrero 2021 - Marzo 2021

Volumen 5 / Número 1

ISSN 2215 - 4949

www.revistacienciaysalud.ac.cr

CRÉDITOS

Dirección Editorial.

Editor en jefe: Dr. Sebastián Ospina Henao
Directora editorial: Licda. Kathya Arrieta Moreira
Secretaria: Geovanna Retana Agüero

Consejo de Redacción.

Lic. Alexis Carvajal Vargas
Dr. Carlos Siri Adema
Dr. Daniel Salas Camacho
Lic. Giovanni Garita Meneses
Licda. Jeannette Zúñiga Quesada
Dr. Julio Mora Campos
Dra. Karla Mora Rodríguez
Dra. María Calvo Castro
Dra. María del Carmen García González
Dra. Natalia Bastos Soto
Lic. Walter Campos Salas, a.i.

Comité Científico Asesor.

Dra. Adriana Bolaños Carpio
Dra. Adriana Estrada Norza
Dr. Adrián Guzmán Ramírez
Dra. Carla Subiros Castresana
Dra. Carmen Di Mare Hering
Dr. Daniel Quirós Murillo
Dra. Idalia Valerio Campos
Dra. María José Morales Calderón

ÍNDICE

Factores De Riesgo Para Bacteriemia En Neutropenia Febril En Pacientes Pediátricos Hemato-Oncológicos	4
Beneficio Del Vino En La Enfermedad Coronaria	13
Tratamiento médico de la enfermedad aórtica en el síndrome de Marfán	19
Ceftazidima-Avibactam	27
Bloqueos con anestesia local en cirugía menor	37
Generalidades y tratamientos emergentes en la Beta-Talasemia	47
Actualización en diagnóstico y tratamiento de hiperhidrosis localizada primaria	59
Nefrolitiasis: evaluación metabólica	69
Síndrome de Takotsuobo o miocardiopatía por estrés. A propósito de un caso	80
Parálisis de Bell: Diagnóstico y Tratamiento	88
Enfermedad Celiaca: revisión	95

FACTORES DE RIESGO PARA BACTERIEMIA EN NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HEMATO-ONCOLÓGICOS

RISK FACTORS FOR BACTEREMIA IN PEDIATRIC HEMATO-ONCOLOGY PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA

Melissa López Víquez¹ Kattia Camacho Badilla² Kathia Valverde Muñoz³

1,2 y 3 Médico pediatra. Caja costarricense del seguro social, San José Costa Rica.

Contacto: melilov@gmail.com

RESUMEN

Objetivo:

La neutropenia febril es una complicación frecuente en pacientes hemato-oncológicos al recibir quimioterapia, con una morbi-mortalidad importante. En América Latina son escasos los estudios validando parámetros clínicos y de laboratorio que puedan utilizarse para clasificar el riesgo de bacteriemia, asociado a neutropenia febril. Métodos: Estudio retrospectivo, observacional. Se incluyeron los pacientes hemato-oncológicos hospitalizados por presentar neutropenia febril secundaria a quimioterapia en el hospital pediátrico del 1ro de enero 2016 al 31 de julio 2017. Resultados: Se incluyeron 318 episodios de neutropenia febril secundario a quimioterapia presentándose en 170 pacientes con cáncer durante 19 meses del estudio. Los episodios se dieron predominantemente en pacientes con leucemia linfocítica aguda (67%); 77% de los episodios clasificándose como alto riesgo para bacteriemia después del análisis respectivo. En 2.2% de los casos se obtuvo identificación microbiológica en hemocultivos, prevaleciendo la infección por Gram negativos (62,5%). No hubo mortalidad asociada. La presencia de hipotensión (OR: 29.9), catéter venoso central (OR: 8.1) y conteo plaquetario $\leq 50.000/mm^3$ (OR: 5.0) al ingreso fueron parámetros que confirieron mayor riesgo de bacteriemia en nuestra población. Conclusión: Con estos resultados, se han validado parámetros clínicos y de laboratorio que pueden aplicarse en la población costarricense para clasificar el riesgo de bacteriemia en los pacientes con neutropenia y fiebre. Así, optimizar el abordaje, adecuar la terapia antimicrobiana empírica, reducir el riesgo de resistencia antimicrobiana y mejorar la calidad de atención de los pacientes con cáncer en aras de mejorar la sobrevivencia de esta población.

Cómo citar:

López Víquez, M., Camacho Badilla, K., & Valverde Muñoz, K. (2021). Factores de riesgo para bacteriemia en neutropenia febril en pacientes pediátricos Hemato-Oncológicos. *Revista Ciencia Y Salud*, 5(1), Pág. 4-12.

Recibido: 27/nov/2020

Aceptado: 01/feb/2021

Publicado: 15/feb/2021

Palabras Clave: pediatría, neutropenia febril, quimioterapia, factores de riesgos.



ABSTRACT

Aim: Febrile neutropenia is a frequent complication, with high mortality, of hemato/oncology patients receiving chemotherapy. In Latinamerica there are few studies showing clinical or laboratory criteria to classify the patients in high risk for bacteremia, associated to fever with neutropenia. **Methods:** This is a retrospective, observational study. All hemato-oncology patients admitted at the Hospital pediatric, from January 1st, 2016 to July 31, 2017 with febrile neutropenia due to chemotherapy were included. **Results:** 318 episodes of fever and neutropenia due to chemotherapy were included of a total of 170 patients with cancer during the 19 months of the study. 77% of the episodes were classified as high risk for severe sepsis for bacteremia after analysis. 2.2% had positive blood culture with a prevalence of Gram's negative bacteria (62,5%). There were no deaths. The study population demonstrates higher risk for bacteremia on patients presenting hypotension (OR: 29.9), a central catheter (OR: 8.1) and platelets count of $\leq 50000/\text{mm}^3$ (OR: 5.0). **Conclusion:** With these results, it has been validated clinical and laboratory parameters that can be applied to the costarican population, to stratify the risk for bacteremia of patients with fever and neutropenia. This, in the future, optimizing the assessment and the appropriate empiric antimicrobial coverage, reducing the antimicrobial resistance and improving the outcome of complications of patients with cancer.

Keywords: Pediatrics, febrile neutropenia, chemotherapy, risk factors.

La neutropenia febril (NF) es una complicación frecuente en los pacientes hemato-oncológicos al recibir quimioterapia.^{1,2} Según la literatura mundial, se estima que el 10-50% de los pacientes con tumores sólidos y más del 80% de las malignidades sanguíneas presentan como complicación la neutropenia febril.^{3,4} Estos inciden en mayores costos económicos hospitalarios y requieren de un internamiento promedio de 5-10 días;⁵⁻⁶ sin embargo un 45% de los pacientes van a requerir una hospitalización prolongada.⁵

Se han publicado diferentes clasificaciones de riesgo a nivel internacional, con distintos parámetros clínicos y de laboratorio, que evalúan el riesgo de infección invasora severa. En Latinoamérica, en el 2001 Santolaya, et. al, publica una clasificación de riesgo para infección invasora donde describe que dentro de los factores para determinar que el paciente tiene riesgo alto para infección invasora incluyen: valores de proteína C-reactiva sérica ≥ 90 mg/dl, presencia de hipotensión, recaída de leucemia como tipo de cáncer, conteo plaquetario $\leq 50\ 000/\text{mm}^3$ y quimioterapia reciente (≤ 7 días).⁷ Se consideró de riesgo bajo a todos aquellos pacientes que no cumplen con ningún criterio establecido anteriormente.⁷

El objetivo principal de este estudio es validar la escala de clasificación de riesgo para infección bacteriana invasora publicada por Santolaya, et. al, en el 2001, que se encuentra basada en parámetros clínicos y de laboratorio⁷ y aplicarla como escala de riesgo para bacteriemia en pacientes que ingresaron con neutropenia febril en el Hospital Pediátrico.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional donde se incluyeron todos los pacientes hemato-oncológicos con episodios de neutropenia y fiebre, que acudieron al hospital, del 1ro de enero 2016 al 31 de julio 2017. Estos pacientes fueron inicialmente evaluados en los servicios de urgencias y a nivel de la consulta externa de Hemato-Oncología y posteriormente hospitalizados. En estos pacientes se analizaron parámetros clínicos y de laboratorio de la escala de clasificación de riesgo de Santolaya,⁷ con el objetivo de relacionar estas variables de riesgo para bacteriemia y su aplicación en la población pediátrica hemato-oncológica local.

Se ha definido neutropenia en el paciente oncológico como recuento de neutrófilos absolutos menor a

500/mm³ o menor a 1000/mm³ si se espera una disminución a menos de 500/mm³ en las siguientes 24-48 hrs. 8-9 Fiebre se define como toma de temperatura axilar mayor a 38,5°C o dos tomas mayores a 38°C, separadas al menos por una hora.^{10,11} Bacteriemia fue definida como uno o más hemocultivos positivos por patógenos bacterianos, exceptuando los *Staphylococcus coagulasa* negativos, para los cuales se requerían 2 o más hemocultivos positivos.⁷ Para el momento del estudio, aún no se contaba con métodos moleculares de análisis que sirvieran como herramienta para optimizar la identificación microbiológica. Entre las variables cualitativas analizadas están: edad del paciente, tipo de malignidad, estadio de la enfermedad, tipo de quimioterapia. Con respecto a las variables cuantitativas están: fiebre, presión arterial, pruebas de laboratorio (proteína C-reactiva y hemograma), entre otras.

Se realizó análisis univariado con las variables categóricas determinadas en la escala como factores de riesgo con respecto a hemocultivos positivos y a cambios de antimicrobiano, usándose un nivel de significancia de <0.05 y su respectivo intervalo de confianza de 95%. Se realiza el test exacto de Fisher para la variable de conteo plaquetario. Se realizó el análisis estadístico con los programas de cómputo: Epiinfo versión 7, Excel 2007 y STATA versión 14. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Ético Científico del HNN, San José, Costa Rica con el número de protocolo CEC-HNN-011-2017.

RESULTADOS

Un total de 318 episodios de NF se presentaron en 170 pacientes hemato-oncológicos. La caracterización de dicha población se presenta en el cuadro 1.

Los pacientes con el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA) fueron los que más episodios de NF presentaron (67,0%), seguidos por pacientes con tumores sólidos (24,2%) y luego linfomas (7,9%). Al clasificar el riesgo para infección bacteriana invasora, según los criterios publicados por Santolaya en su estudio 2001,⁷ se obtuvo que de los 318 casos incluidos, 245 episodios (77%) de NF fueron clasificados como alto riesgo para infección invasora bacteriana.

Hubo 14 casos con hemocultivos positivos; sin embargo, siete de ellos se consideraron contaminantes. De los casos de bacteriemias, un 62.5% correspondió a bacterias Gram negativas, siendo las más frecuentes: *Klebsiella pneumoniae* (40%), *Pseudomonas aeruginosa* (40%), y *Escherichia coli* (20%). No se aisló ningún hongo o micobacteria. Se demostró asociación para obtener hemocultivos positivos en las siguientes variables: presencia de hipotensión (OR: 29.9, 95%CI 2.12-263.60), presencia de un catéter venoso central (OR: 8, 95%CI 1.3-56.3), conteo de plaquetas $\leq 50.000/mm^3$ (OR: 4.9; 95%CI 1.0-22.8) y PCR menor o igual a 90mg/L (OR: 0.14; 95%CI 1.1-0.9) A los 78 casos a quienes se les realizó PCT, todos obtuvieron hemocultivos negativos.

Adicionalmente, un 63% de nuestra población de neutropenia febril, ameritó escalonamiento de la terapia antimicrobiana por parte del equipo tratante, ya sea por persistencia de la fiebre, deterioro clínico asociado o por la presencia de neutropenia profunda. Las variables que mostraron significancia estadística para cambio de antimicrobiano fueron: tipo de malignidad, tiempo posterior a quimioterapia menor a 7 días (OR, 1.65; 95%CI, 1.01-2.69), conteo de neutrófilos absolutos menor a 100/mm³ (OR, 2.13; 95%CI, 1.30-3.52) y conteo plaquetas menor a 50 000/mm³ (OR, 2.26; 95%CI, 1.27-4.04) al ingreso.

Ninguno de los pacientes del estudio que ingresó por fiebre falleció durante el internamiento

DISCUSIÓN

La población incluida durante el período del estudio constituyó todo el universo de los pacientes hemato-oncológicos con NF, ya que el hospital es el único centro de referencia nacional para manejo de estas patologías. Dentro de las características de la población la LLA es la malignidad más frecuente que presenta neutropenia febril como complicación, como se ha descrito en la literatura internacional y esto se debe a que la LLA es la neoplasia de mayor incidencia no solo en nuestro país, sino también a nivel mundial. 7, 12-15

A nivel mundial, se reporta que el 20-24% de los casos de neutropenia febril secundaria a quimioterapia tienen hemocultivos positivos.¹⁶⁻¹⁸ En nuestra población se logró la identificación microbiológica en un 13.5%, y solo en un 2.2% se obtuvo un hemocultivo positivo. Este dato fundamenta el hecho de revisar la calidad de la muestra del hemocultivo y ampliar metodologías moleculares en la identificación de los gérmenes. Otras publicaciones han demostrado que dentro de los aislamientos por bacterias Gram negativas, los de mayor frecuencia en orden descendente son *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*,¹⁸⁻¹⁹ tal como se reporta en nuestros resultados.¹⁵

En la literatura se han validado múltiples parámetros que se presentan como factores de riesgo para complicaciones, sepsis severa o incluso mortalidad en la población descrita.^{3,7,12,14,20-25} En la población estudiada, la presencia de hipotensión, presencia de cáteter venoso central y trombocitopenia menor o igual a 50,000/mm³, muestran mayor riesgo para la presencia de hemocultivos positivos. En cuanto al análisis de los parámetros inflamatorios, se confirma lo demostrado en la literatura^{7,20}, donde el valor de PCR mayor o igual a 90 mg/L, está relacionado con la presencia de hemocultivos positivos. Por otro lado, en los pacientes a quienes se les realizó PCT, y que tuvieron valores por encima de 0,5 ng/mL, ninguno presentó hemocultivo positivo. Según la literatura, la PCT es un marcador que requiere más estudios comparativos en esta población para definir su validez como valor predictivo en el manejo de NF.^{19, 26-29}

Cabe mencionar que a pesar de que el 77% de los pacientes de nuestro estudio fueron clasificados como alto riesgo para bacteriemia según criterios de Santolaya et. al,⁷ en la población analizada no se presentó ningún fallecimiento.

Durante el período del estudio, el protocolo a nivel local para manejo de los pacientes con NF incluía la administración de Clindamicina más un aminoglicósido como terapia empírica. En muchos de los pacientes hospitalizados por neutropenia febril, durante la admisión fue necesario realizar escalonamiento de la terapia antimicrobiana en el 63% de los pacientes, basado sobre todo en el criterio clínico del médico tratante, y en la mayoría de los casos sin tener confirmación de agentes infecciosos; por lo que se mostró una necesidad de realizar una revisión del protocolo local para manejo de esta población.

Dentro de las limitaciones del estudio, se tuvo que no se hizo análisis individual por patología oncológica, siendo la mayoría leucemias linfocíticas agudas. La baja positividad de los hemocultivos demuestra que debe haber una mejoría en este aspecto. La principal fortaleza es el análisis reciente de la población pediátrica oncológica nacional.

Uno de los alcances que permitió este estudio fue la creación de una nueva guía de manejo de los pacientes hemato-oncológicos que ingresan con neutropenia febril al HNN, con base en la revisión de los gérmenes que se encontraron como etiología en los episodios de NF presentada en este estudio. Se analizó la necesidad de modificar la terapia antibiótica empírica, cambiándose a Piperazilina-Tazobactam en pacientes de bajo riesgo y en pacientes de alto riesgo, Ceftazidime más Amikacina.

Adicionalmente, este estudio mostró la necesidad de analizar aspectos relacionados con las muestras de los hemocultivos, recalcando la importancia en el volumen de sangre a introducir en cada botella, de acuerdo con el peso del paciente y siguiendo las recomendaciones del fabricante. Esto con la finalidad de mejorar la positividad de los hemocultivos en esta población.

Finalmente, nuestro análisis permite demostrar que algunos de los criterios de la escala de clasificación de riesgo publicada por Santolaya et al, es aplicable a la población pediátrica de nuestro país, y podría ser un instrumento útil para otras poblaciones pediátricas latinoamericanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2020; 30(3):93-97
2. Paolino J, Mariani J, Lucas A, et al. Outcomes of a clinical pathway for primary outpatient management of pediatric patients with low-risk febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(7):e27679.
3. Klastersky J. Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. *Clin Infect Dis*. 2004;39 (Suppl 1): S32-S37.
4. Mohammed H, Yismaw M, Fentie A, et al. Febrile neutropenia management in pediatric cancer patients at Ethiopian Tertiary Care Teaching Hospital. *BMC Res Notes* 2019; 12, 528
5. Basu S, Fernandez I, Fisher S, Asselin B, Lyman G. Length of Stay and Mortality Associated with Febrile Neutropenia Among Children With Cancer. *J ClinOncol*. 2005; 23:7958-7966.
6. Pérez-Heras Í, et al. Neutropenia febril posquimioterapia. Estancia hospitalaria y experiencia en nuestro medio. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 92(3): 141-146
7. Santolaya M, Alvarez A, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J. ClinOncol* 2001; 19: 3415-21.
8. Keng M, Sekeres M, Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancies. *CurrHematolMaligRep* 2013; 8(4): 370-378.
9. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *CurrPediatr Rev*. 2018;14(3):204-209.
10. Ducasse K, Fernández J, Salgado C, Álvarez A, Avilés C, Becke A, et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *RevChilenaInfectol* 2014; 31 (3): 333-338.
11. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero M. Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room. *RevChilenaInfectol*. 2018;35(1):62-71
12. Avilés-Robles M, Ojha R, González M, Ojeda-Diezbarroso K, Dorantes-Acosta E, Jackson B, et al. Bloodstream infections and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City. *American Journal of Infection Control*. 2014; 42: 1235-7
13. Miedema K, Winter R, Ammann R, Droz S, Spanjaard L, Bont E, et al. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia—species distribution and susceptibility patterns. *Support Care cancer*. 2013; 21 (9): 2417-2426.
14. Paganini H, Aguirre C, Puppa G; et al. A Prospective, Multicentric Scoring System to Predict Mortality in Febrile Neutropenic Children With Cancer. *Cancer*. 2007; 109 (12): 2572-79
15. Ojha R, Asdahl P, Steyerberg E, Schroeder H. Predicting bacterial infections among pediatric cancer patients with febrile neutropenia: External validation of the PICNICC model. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 65(4):e26935
16. Kara S, Tezer H, Polat M, et al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turk J Med Sci*. 2019; 49(4):1198-1205
17. Petty L, Sokol E, Bartlett A, et al. Repeated Blood Cultures in Pediatric Febrile Neutropenia: Would Following the Guidelines Alter the Outcome? *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63:1244-1249
18. Escrihuela-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev EspQuimioter*. 2019; 32(Suppl 2): 55-58.
19. Hemming V, Jakes A, Shenton G, Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia. *BMC Pediatrics*. 2017; 17: 2.
20. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fische B, et al. American Society of Clinical Oncology Endorsement: Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children with Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J ClinOncol*. 2012; 30: 4427-4438.
21. Phillips R, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Performance of Risk Prediction Rules in Children and Young People with Febrile Neutropenia. *PLoS one*. 2012; 7 (5): 1-9

22. Badiei Z, Khalesi M, Alami M, et al. Risk factors associated with life-threatening infections in children with febrile neutropenia: a data mining approach. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33(1):e9-
23. Hurtado I, Sánchez D, Espinal D, Garcé C. Evolución clínica y de laboratorio de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer, en un hospital de Colombia, período 2007-2009. *RevChilena Infectol*. 2012; 29 (6): 672-676.
24. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, Browning R, Hadden C, Hoffman C, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60:1299-1306
25. Jiménez E, Sackmann F, Garay G, Svarch E, Odio C, Bustelo P, et al. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) en niños. *Rev. Med. Hosp. Nal. Niños Costa Rica*. 1985; 20 (2): 175-188
26. Alali M, David M, Danziger-Isakov L, et al. Pediatric Febrile Neutropenia Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcome. *J Pediatr Hematol Oncol*: May 12, 2020 - Volume Publish Ahead of Print issue
27. Santolaya M, Alvarez A, Aviles C, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever. *Pediatr Infect Dis*. 2008; 27: 538-43
28. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32 (1): S30-3
29. Van der Galiën HT, Loeffen EAH, Miedema KGE, Tissing WJE. Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2018;26(11):3819-3826

Cuadro 1. Caracterización general de los pacientes con neutropenia febril de la población hemato-oncológica del Hospital pediátrico

N=318	
Edad, meses	
Mediana 3DS	54.5 3 35.7
Rango	4-155
Sexo, n (%)	
Masculino	184 (57.9)
Femenino	134 (42.1)
Malignidad, n (%)	
LLA	213 (67.0)
LMA	3 (0.9)
Linfomas	25 (7.9)
Tumor sólido	77 (24.2)
Recaída leucemias, n/N (%)	
Sí	37/213 (17.4)
No	176/213 (82.6)
Fase de quimioterapia, n/N (%)	
Inducción	85/224 (38.0)
Consolidación/ intensificación	31/224 (13.8)
Mantenimiento	108/224 (48.2)
Tiempo postquimioterapia, n (%)	
Igual o menor a 7 días	202 (63.5)
Mayor a 7 días	116 (36.5)
Mucositis, n (%)	

Sí	44 (13.9)
No	274 (86.1)
Hipotensión, n (%)	
Sí	6 (1.9)
No	312 (98.1)
Catéter central, n (%)	
Sí	48 (15.1)
No	270 (84.9)
Temperatura, n/N (%)	
37.7 - 38.0 °C	116/297 (39.0)
38.1 - 39.0 °C	165/297 (55.6)
Mayor a 39.0 °C	16 /297 (3.4)
Riesgo clasificado*, n (%)	
Bajo	73 (23.0)
Alto	245 (77.0)
LLA: leucemia linfocítica aguda, LMA: leucemia mielocítica aguda*Según criterios de Santolaya, 2001.7	

Cuadro 2. Análisis univariado entre las características de los episodios de neutropenia febril con hemocultivos positivos para agente infeccioso.

	Hemocultivo positivo	Hemocultivo negativo	Odds ratio (95% CI)	P
Malignidad				
LLA	5 (2.44)	200 (97.56)	-	0.869
LMA	0 (0.00)	3 (100.00)	-	
Linfomas	0 (0.00)	25 (100.00)	-	
Tumor sólido	2 (2.60)	75 (97.40)	-	
Recaída Leucemia				
Sí	1 (2.70)	36 (97.30)	1.14	0.904
No	4 (2.37)	165 (97.63)	(0.22-12.03)	
Tiempo postquimioterapia				
Igual o menor a 7 días	6 (3.03)	192 (96.97)	3.47	0.224
Mayor a 7 días	1 (0.89)	111 (99.11)	(0.41-160.94)	
Hipotensión				
Sí	2 (33.33)	4 (66.67)	29.90	menor que 0.00
No	5 (1.64)	299 (98.36)	(2.12-263.60)	1
Catéter central				
Sí	4 (8.51)	43 (91.49)	8.06	0.002
No	3 (1.14)	260 (98.86)	(1.30-56.32)	
Temperatura (°C)				
37.7 – 39.0	6 (2.20)	267 (97.80)	-	0.305
Mayor a 39.0	1 (6.25)	15 (93.75)	-	
Neutrófilos (/mm³)				
Menor o igual a 100	5 (3.05)	159 (96.95)	2.26	0.321
Mayor a 100	2 (1.36)	144 (98.64)	(0.36-24.09)	
Plaquetas (/mm³)				
Menor o igual 50000	4 (5.88)	64 (94.12)	4.98	0.0039
Mayor a 50000	3 (1.24)	239 (98.76)	(1.08-22.81)	
Procalcitonina (ng/mL)				
Menor o igual a 0.5	0 (0.00)	58 (100.00)		
Mayor a 0.5	0 (0.00)	20 (100.00)		
Proteína C-reactiva (mg/L)				
Menor o igual a 90	2 (0.95)	209 (99.05)	0.14	0.008
Mayor a 90	5 (6.33)	74 (93.67)	(0.13-0.89)	

Riesgo para infección severa*				
Bajo	1 (1.43)	69 (98.57)	0.56	0.595
Alto	6 (2.50)	234 (97.50)	(0.01-4.78)	
*Según criterios de Santolaya, 2001.7				

BENEFICIO DEL VINO EN LA ENFERMEDAD CORONARIA BENEFIT OF WINE IN CORONARY HEART DISEASE

Julio Mora Campos¹ Natalia Bastos Soto²

1.Microbiologo Químico Clínico. Decano de la Facultad de Microbiología,
Universidad de Ciencias Médicas.San José Costa Rica
2.Farmacéutica. Decana de la Facultad de Farmacia,
Universidad de ciencias Médicas. San José Costa Rica

Contactos: moracj@ucimed.com bastosn@ucimed.com

RESUMEN

Es común encontrar estudios en la literatura médica que relacionen el consumo de un alimento o la ingesta de nutrientes con un efecto sobre la salud de las personas. Se realiza una revisión bibliográfica orientada a la dieta, estilos de vida y factores de riesgo en relación con el desarrollo de enfermedad coronaria. De igual manera, se analiza el efecto del alcohol proveniente del vino como sustancia con acciones benéficas en el desarrollo de la patología cardiovascular..

Palabras clave: dieta, consumo de grasa, enfermedad coronaria, vino, taninos.

ABSTRACT

It is common to find studies in the medical literature that relate the consumption of a food or the intake of nutrients with an effect on people's health. A bibliographic review is carried out focused on diet, lifestyles and risk factors in relation to the development of coronary disease. Similarly, the effect of alcohol from wine as a substance with beneficial actions in the development of cardiovascular disease.

Keywords: diet, Saturated fats consumption, coronary heart disease, wine, tannins

Cómo citar:

Mora Campos, J.,
& Bastos Soto, N.
(2021). Beneficio del
vino en la enferme-
dad coronaria. Revis-
ta Ciencia Y Salud,
5(1), Pág. 13-18.

Recibido: 10/dic/2020

Aceptado: 08/ene/2021

Publicado: 15/feb/2021



Alrededor de la década de los 80's, el fisiólogo norteamericano Ancel Keys se interesó en la relación entre la dieta y el colesterol sérico. Keys es uno de los propulsores del estudio de los siete países: Estados Unidos, Japón, Finlandia, Holanda, Italia, Yugoslavia y Grecia, cuya hipótesis principal fue "La composición de la dieta es uno de los factores más importantes en la regulación del colesterol sanguíneo y las elevaciones de este, dietas ricas en grasas saturadas se asocian causalmente con arteriosclerosis y el infarto de miocardio, estableciéndose el triángulo que relaciona grasa saturada, colesterol plasmático, enfermedad coronaria" (Keys, et. al., 1980).

El estudio de los siete países fue el primero en examinar sistemáticamente la relación entre la dieta, el estilo de vida, los factores de riesgo y las tasas de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares. La hipótesis general del estudio definía que las tasas de enfermedades coronarias entre las poblaciones y en los individuos varían en función de sus características físicas, estilos de vida y especialmente sobre la composición de la dieta en cuanto a las grasas y niveles de colesterol sérico. El estudio en mención contemplaba los análisis y el seguimiento después de cinco y diez años.

Este estudio evidenció las notorias diferencias en el patrón de alimentación de los países mediterráneos, Japón, Europa Septentrional y los Estados Unidos, dentro de lo que se destaca:

- Entre los años 1950 y 1960 se muestran datos de patrones dietéticos del Mediterráneo y Japón donde se reflejan tasas bajas de enfermedad coronaria y mortalidad por cualquier causa.
- Estados Unidos y Grecia mostraban un consumo de grasa moderado, pero Estados Unidos contabiliza un mayor consumo de grasas saturadas y Grecia monoinsaturadas (como el aceite de oliva).
- Por otra parte, el consumo de grasas en Japón se mostró bajo.

Luego de 25 años de observación, las muertes debido a enfermedades coronarias fueron más bajas en Italia y Grecia, lo que llevó a Keys a calificar la dieta de estos países como "Mediterránea", actualmente se conoce como "Dieta Mediterránea tradicional".

Los resultados confirmaron la hipótesis de que la composición de la dieta es uno de los factores más importantes en la regulación del colesterol sérico y que su aumento por dietas ricas en grasas saturadas se asocian de forma causal con la arteriosclerosis y el infarto de miocardio. Como dato valioso, Francia, Alemania y Gran Bretaña no fueron incluidas por diversas razones en ese estudio.

Richard en su informe científico de 1981 menciona la "paradoja francesa" o el hecho de que la población francesa presenta una baja mortalidad (la más baja de Europa), por enfermedad coronaria a pesar de mostrar una dieta alta de grasa saturada, colesterol, relacionada al consumo de alcohol (Richard, et. al., 1981) (Tunstall-Pedoe, 2008).

El estudio o proyecto MONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) fue una colaboración multinacional que comprende un análisis en 38 poblaciones de 21 países entre los años 1979-1990, y finalizando en el 2002.

Los factores de riesgo coronario estudiados en el proyecto MONICA incluyen: tabaquismo, hipertensión arterial, concentración de colesterol sérico, talla, peso y diámetro de la cintura (OFFARM, 2004).

De los resultados obtenidos se deriva que a pesar que los franceses consumían grandes cantidades de grasa animal (foie gras, paté, queso, carnes rojas) tenían baja mortalidad por enfermedad coronaria.

A este fenómeno se le conoce como la paradoja francesa, al no ajustarse al pensamiento ortodoxo de los años 70 sobre la relación causal entre altos niveles de colesterol y enfermedad coronaria (Luepker, 2012).

Esta manifestación de salud entre los franceses se evidencia con un riesgo cardiovascular entre 5-10% más bajo que sus vecinos los ingleses y la mitad de lo que reporta en la ciudadanía estadounidense, a pesar de que no se evidenciaron diferencias sustanciales en cuanto a sus niveles de colesterol.

Según Senge Renaud, padre de la “paradoja francesa” y además pionero de los beneficios del vino para la salud; en su estudio con 36250 personas mostró que las personas que bebían vino en cantidades moderadas, incluyendo las que tenían un nivel elevado de colesterol reducían entre uno 30-40% el riesgo de morir por episodios cardiovasculares. Este estudio relaciona mortalidad cardiovascular en Europa con el consumo de grasas (Renaud, 1992).

La población francesa se caracteriza por tener un elevado consumo de grasas saturadas debido a la alta ingesta de queso, mantequilla, cerdo, foie gras, entre otros alimentos. La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) en el 2002 determinó que un francés consumía 108 gramos al día de grasa de origen animal. El Observatorio Español del mercado del vino sitúa en el 2013 a Francia con un consumo de vino de 47.7 litros/per cápita.

ALCOHOL Y SU RELACIÓN CARDIOVASCULAR

La descripción de la relación alcohol (vino)-corazón resulta un dilema complejo. La enfermedad aterosclerótica presenta una patogenesia multifactorial no del todo clara, y los efectos benéficos del alcohol son poco conocidos o mal difundidos (Moushmouth, 1991).

Existen múltiples diferencias entre las distintas bebidas alcohólicas (vino, cerveza, licores) tales como su contenido alcohólico, azúcares y los aminoácidos propios de cada una. Su forma de consumo es otra gran diferencia, como por ejemplo el vino, que se acostumbra consumirlo diariamente en tiempos de comida. El consumo de vino en relación con la frecuencia y la cantidad (volumen de ingesta) es distinto a otras bebidas de esta índole.

METABOLISMO DEL ALCOHOL

Se denomina alcoholemia al resultado entre el alcohol ingerido y el alcohol excretado, ya que este no se produce en el organismo humano. Fisiológicamente al ingerir alcohol, este se difunde por el estómago y el duodeno (no es digerido). Esta sustancia se absorbe por el tracto intestinal para luego ser transportada al hígado. Los alimentos retrasan el proceso de su absorción.

El hígado, siendo el tejido con mayor capacidad metabolizadora, se encarga de realizar las modificaciones enzimáticas de las sustancias exógenas, en el caso del alcohol corresponde a una tasa superior del 90%; el 2% al 10% restante se metaboliza en los pulmones y riñones. En el hígado convergen dos vías enzimáticas oxidativas que se encargan de la biotransformación del alcohol (Zakhari, 2006).

La principal ruta del metabolismo del alcohol corresponde a la vía de la deshidrogenasa alcohólica, enzima que se encuentra en los hepatocitos y transforma a las moléculas del alcohol en acetaldehído, puede participar a su vez, el citocromo P540-2E1 (CYP2E1) o catalasa; luego el acetaldehído se convierte en acetato y agua por la enzima aldehído deshidrogenasa (Zakhari, 2006). La otra vía es un sistema oxidativo del alcohol de menor importancia. Ambas nos llevan al Acetaldehído que se convierte en Acetil coenzima A (Acetil CoA), productor de energía a través del ciclo de Krebs o sintetiza colesterol.

Como una curiosidad y en relación con el poliformismo genético del proceso de metabolismo, existe una débil tolerancia al alcohol entre los orientales, debido a la deficiencia de las enzimas Alcohol deshidrogenasa y la Aldehído deshidrogenasa, lo cual provoca en estos individuos, cefalea enrojecimiento facial, náuseas y vértigo (Lieber, 1984).

El hígado metaboliza entre 60-200 mg de alcohol por kilogramo de peso del individuo por hora. Significa que la depuración total de 30 g (correspondiente a 250 ml de vino) en una persona con peso normal se realizará entre 4-6 horas. La capacidad de metabolizar el alcohol es constante, limitada e imposible de incrementar.

VINO

El vino se ha clasificado como un alimento funcional debido a su contenido de elementos considerados beneficiosos para la salud. Contiene más de 500 compuestos derivados de la fermentación y de las uvas. Se le atribuye al etanol y a los compuestos no etanólicos (polifenoles) las acciones vaso y cardioprotectores (Castro, 2016).

Se ha postulado una relación inversa entre el consumo moderado del alcohol y la incidencia de la enfermedad coronaria. Los individuos que beben una o dos copas diarias (10-30 g de alcohol) presentan un menor riesgo de enfermedad coronaria especialmente sobre los abstemios (Mukamal, et. al., 2003).

Para que el vino ejerza su acción cardioprotectora se deben cumplir dos condiciones importantes: dosis y hábitos de consumo. Se debe beber moderada y habitualmente.

DOSIS IDEAL DE ALCOHOL

La dosis es la cantidad de una sustancia que debe consumir una persona para alcanzar una respuesta, en este caso, la cantidad de alcohol.

Un litro de vino (1000 ml) con 13-14% de alcohol tiene 140 ml de alcohol etílico. La densidad del alcohol es de 0.8 g/L; por lo tanto, un litro de vino contiene 96 gramos de alcohol puro.

La dosis ideal capaz de disminuir el riesgo cardiovascular es de 12-25 g/diario (una copa de 100 ml. mujeres y dos hombres). Se ha demostrado que una dosis sobre 30 gramos de alcohol (aproximadamente tres copas de 100 ml) aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular (Organización Mundial de la Salud, 2002).

COMPOSICIÓN DEL VINO

El vino es el resultado de una fermentación alcohólica de la uva. Pasteur (1822-1895) hace una descripción de la composición de estas fermentaciones.

Estas mezclas están compuestas entre un 70-80% de agua y 20% de otros componentes propios del mosto o formados en los procesos fermentativos.

Finalmente, se agregan sustancias que aparecen durante la conservación y crianza, además de azúcares, alcoholes, ácidos orgánicos, sales, sustancias nitrogenadas, compuestos fenólicos.

En los vinos tintos como parte de la maceración de parte sólidas como hollejos, semillas y raspones (ramas) se producen colorantes conocidos como antocianinas y compuestos fenólicos (fenoles tánicos).

Entre estos compuestos polifenólicos están los ácidos fenólicos, benzoico, cinámicos y los flavonoides como las antocianinas, catequinas, leucoantocianos (taninos) y flavonoles.

Los taninos son aquellos compuestos polifenólicos que se unen a proteínas (apoenzimas) inhibiendo la actividad enzimática.

Se presentan en grandes cantidades especialmente en los vinos tintos: catequinas (como la catequina, epicatequina, galocatequina, el tetrámero, flavolona, las leucoantocianidinas, leucodelfinidina, leucocianidina,

leucopelargadinina y polímeros como el flavolono).

La cuantificación y caracterización de los distintos compuestos fenólicos en el vino tinto muestran que superan al vino blanco.

Los vinos derivados de la uva variedad Tannat contienen entre 3-4 veces más procianidinas que otras variedades. Aunque se han encontrado algunas variedades de Cabernet Sauvignon cuyo contenido de procianidinas superaban las del Tannat (Corder, et. al., 2006) (Rayo et al, 1998)

Los vinos modernos tienen más alcohol y menos taninos.

Dentro de las acciones benéficas descritas de los polifenoles sobresalen:

1- ACCIÓN CARDIOPROTECTORA.

- a- Disminuye la apoptosis: Las uvas rojas tienen una acción antiinflamatoria. Disminuye la activación del factor nuclear NF-Kb por el colesterol LDL oxidado y otras formas reactivas del oxígeno (ROS). Este factor es el responsable de la activación de citoquinas proinflamatorias TNF- α e IL-6.
- b- Aumento de Glutación reducido (GSH): El análisis de las dietas ricas en antocianinas (en ratas) establecieron que los niveles de glutación reducido (GSH) estaban aumentados a nivel miocárdico, o que disminuía la isquemia.
- c- Aumento en la quelación del hierro: Algunos flavonoides producen este aumento impidiendo formación de radicales libres.
- d- Aumento de la Heme-oxigenasa-1 (HO-1 (HSP32): Este aumento es atribuible al resveratrol. La HO-1 es la primera enzima de la ruta catabólica del grupo hemo. La producción de CO y biliverdina son un importante protector, contra la isquemia miocárdica (Estruch, et. al., 2004).

2- ACCIÓN VASOPROTECTORA.

- a- Disminución de la oxidación del LDL: La concentración sanguínea de polifenoles afecta la susceptibilidad de las LDL y la LP(a) a la oxidación. La oxidación de las lipoproteínas es un requerimiento para el reconocimiento de estas partículas por el receptor Scavenger de los macrófagos. Cuando se disminuyen las sustancias que protegen contra la oxidación se incrementa el riesgo ateroesclerótico.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Keys A Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djondjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH, Kromboud D, Nedel Kovics, Punsar S, Seccareccia F Toshima H, The diet and 15-year death rate in the seven countries study, *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903-915.
- 3- Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press 1980 de la revista *Dialogues in cardiovascular Medicine*-vol 13 No. 3 2008.
- 4- Richard Joel, Cambien F, Ducimetiere P. Particularités épidémiologiques de la maladie coronarie en France. *Nour Presse Med*. 1981; 10:1111-14.

- 5- Hugh Tunstall-Pedoe. The French Paradox Dialogues in Cardiovascular Medicine - Vol 13. No. 3. 2008
- 6- Eva Gimeno Creus Compuestos fenólicos. Un análisis de sus beneficios para la salud Vol. 23. Núm. 6. Páginas 80-84 (Junio 2004)
- 7- Russel V. Luepker MD, MS Public Health Reviews, and vol.33, No 2, 373-396 Who Monica Proyect: What have we Learn and were to go trom upload/ pdf-files / 10 / 100 Luepker pdf.
- 8- Renaud SI, de longenil M, Wine, alcohol. Platelets and trench paradox for coronary heart disease. Loncet 1992 jun 20; 339(8808): 1523-6.
- 9- B Moushmoush , P Abi-Mansour Alcohol and the heart. The long-term effects of alcohol on the cardiovascular system Arch Intern Med. 1991 Jan;151(1):36-42. doi: 10.1001/archinte.151.1.36
- 10- Charles S.Lieber Metabolism and metabolic effects of alcohol. Med clin North Am 1984; 68:3-31.
- 11- Castro R.F. Vino y salud; La paradoja francesa. Tesis de grado 2016.
- 12- Zakhari S. Overview: How is alcohol metabolized by the body? Alcohol Res Health. 2006;29(4):245-54
- 13- Mukamal KI, Kamal RE, Mittleman MA, et al. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in in older adults. The cardiovascular health study. Arterioscler thromb Vasc Bio (2003; 23:2. 252-9).
- 14- WHO- World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva Switzerland: <http://www.who.int/whr> 2002.
- 15- R Corder, W Mullen, NQ Kha, SC Mark. Red wine procyanidins and vascular health. Nature 444: 30 november 2006.
- 16- Rayo Ilerena I, Marin Huerta E. Disponible en vino y corazón [http:// Rev Esp Cardiol 1998; 51: 435-449 www.revespcardial.org/es/vino-corazon/articulo/294](http://www.revespcardial.org/es/vino-corazon/articulo/294).
- 17- Estruch R, Scannella E, Badia E, et al Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized cross over trial. Effects of wine in inflammatory markers. Atherosclerosis 2004; 175:11-123.
- 18- Toufektsion MC, de longenil M, Nagy N, et al protection against myocardial. Infarction after long-term chronicdietary intake of plants derived anthocyanins protects the rat hearth organist regional ischemia-reperfusion in jun, J nutr 2008; 138: 747-752

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD AÓRTICA EN EL SÍNDROME DE MARFÁN

MEDICAL TREATMENT OF AORTIC DISEASE IN MARFAN SYNDROME

Gloriana Villalobos Alvarado ¹ Alina Castillo Jiménez ² Sofía Gallo Durán ³

1.Médico general Soluciones Efectivas, San José Costarica

2 y 3 .Médico general, Trabajador independiente San José Costa Rica

Contactos: glory.16@hotmail.com alcaji5@gmail.com sgallod@gmail.com

RESUMEN

El Síndrome de Marfán es una patología autosómica dominante que afecta predominantemente el sistema cardiovascular, sin embargo, también afecta otros órganos y sistemas, como el músculo esquelético, el sistema pulmonar y la visión. Existe una mutación en el gen FBN-1 que codifica la proteína fibrilina 1, la cual genera una disfunción en la contractilidad de la célula muscular y disminución en la fuerza tensil del tejido aórtico principalmente, afectando la función e integridad normal de las paredes de los vasos sanguíneos. Es por esta razón que la enfermedad aórtica es la complicación más frecuente y mortal en los pacientes con Síndrome de Marfán, principalmente causado por el aneurisma y disección de aorta, que usualmente ocurre en la zona ascendente de la misma. Otras complicaciones cardiovasculares son las valvulopatías, como la válvula aórtica bicúspide, que es el defecto cardíaco congénito más frecuente, la insuficiencia cardíaca en niños y niñas con enfermedad rápidamente progresiva y la hipertensión arterial, que se presenta mayormente en la adultez.

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para presentar un evento aórtico en una persona con esta patología, ya que la dilatación de la raíz de la aorta es progresiva, por lo que el uso de antihipertensivos ha sido de gran importancia en los y las pacientes, principalmente los beta bloqueadores y antagonistas del receptor de angiotensina II.

El objetivo del uso de estos medicamentos es disminuir el riesgo de progresión de dilatación de la raíz de la aorta, evitando la formación de aneurismas y disección de aorta, al disminuir la presión arterial sistémica y al controlar el inotropismo cardíaco.

Palabras clave: dieta, consumo de grasa, enfermedad coronaria, vino, taninos.

ABSTRACT

Marfan Syndrome is an autosomal dominant disease that predominantly affects the cardiovascular system, however, it also affects other systems, such as the skeletal muscle, the pulmonary system, and vision. Marfan Syndrome is caused by a mutation in the FBN-1 gene that encodes the fibrillin 1 protein, which generates a dysfunction in the contractility of the muscle cell and a decrease in the tensile strength of the aortic tissue, affecting the normal function and integrity of the walls of the blood vessels. It is for this reason that aortic disease is the most frequent and fatal complication in patients with Marfan Syndrome, mainly caused by the aneurysm and

Cómo citar:

Villalobos Alvarado, G., Castillo Jiménez, A., & Gallo Durán, S. (2021). Tratamiento médico de la enfermedad aórtica en el síndrome de Marfán. Revista Ciencia Y Salud, 5(1), Pág. 19-26.

Recibido: 06/nov/2020

Aceptado: 14/ene/2021

Publicado: 15/feb/2021



dissection of the aorta, which usually occurs in the ascending zone of the same. Other cardiovascular complications include valvular heart disease, such as the bicuspid aortic valve (the most common congenital heart defect), high blood pressure (which occurs mostly in adulthood), and in cases of rapidly progressive Marfan Syndrome, heart failure in boys and girls. Arterial hypertension is the main risk factor for presenting an aortic event in a person with this pathology, since the dilation of the aortic root is progressive, the use of antihypertensive drugs has been of great importance in patients with Marfan Syndrome, mainly beta blockers and angiotensin II receptor antagonists. The objective of the use of these drugs is to reduce the risk of progression of aortic root dilation, avoiding the formation of aneurysms and dissection of the aorta, by lowering systemic blood pressure and by controlling cardiac inotropism.

Keywords: Marfan syndrome, aneurysm, FBN1 protein, human, aortic rupture, anti-hypertensive agents

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Marfán (SM) es una patología autosómica dominante que afecta el tejido conectivo, con múltiples manifestaciones musculoesqueléticas, principalmente en el sistema cardiovascular (1, 2). Se caracteriza por una mutación en el gen FBN-1, que codifica la proteína fibrilina 1, la cual actúa como apoyo estructural y no estructural en el tejido conectivo elástico en el cuerpo. Por tanto, genera una disfunción en la contractilidad de la célula muscular y disminución en la fuerza tensil del sistema cardiovascular principalmente (3,1).

La enfermedad aórtica es la morbilidad más frecuente en los pacientes con SM, entre ellos la formación de aneurismas y disección de aorta, principalmente en la zona ascendente, causantes de la mayoría de las complicaciones y causas de muerte (3, 4).

Inicialmente la cirugía de reparación de aorta era el único tratamiento con evidencia, sin embargo, actualmente se utilizan medicamentos como los beta bloqueadores (BB) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), que han controlado el avance de la enfermedad aórtica, principalmente aneurismas y han disminuido el riesgo de disección de aorta, debido a que disminuyen las resistencias vasculares periféricas y por ende la presión arterial sistémica, además de lograr un control inotrópico del corazón (4). El primer estudio publicado por Shores, et al. (1984), demostró que al utilizar propranolol, los pacientes con SM tuvieron menos eventos aórticos y menor progresión del crecimiento de los aneurismas, como resultado de la disminución de la presión arterial sistémica, medida por medio de ultrasonido doppler (2).

Posteriormente, los beta bloqueadores, principalmente el propranolol se utilizaron como medicamento preventivo de primera línea para la enfermedad aórtica en SM. Sin embargo, en el 2008, un estudio realizado en 18 pacientes pediátricos con SM con dilatación progresiva de la raíz de la aorta, en tratamiento con un BB, demostró que el avance de la dilatación aórtica había disminuido posterior a la adición de un ARA-II (losartán) por un período de 1 a 4 años (2, 3).

El objetivo del artículo es exponer la evidencia que existe sobre el uso de medicamentos antihipertensivos para disminuir el riesgo de enfermedad aórtica y mortalidad en pacientes con SM, además de la importancia de reconocer y estudiar un paciente con sospecha de esta patología.

MÉTODOS Y METODOLOGÍA

La metodología utilizada en la revisión bibliográfica consistió en la utilización de los buscadores PUBMED, Google Scholar, Cochrane Library, Scielo, Jaypee Digital, MEDLINE, Clinical Key, Scopus, EBSCO, Ovid; se revisaron las bases de datos para la búsqueda de artículos sobre el tema de interés. Se analizaron publicaciones sobre el tratamiento de enfermedad cardiovascular en el síndrome de Marfán, resultados obtenidos al usar las palabras claves tales como: Síndrome de Marfán, aneurisma, proteína FBN1, ruptura aórtica, agen-

tes antihipertensivos. Los criterios de inclusión que se utilizaron al realizar la búsqueda fueron artículos entre los años 2012-2020, en idioma inglés y español, documentación en humanos, relacionados con ciencias de la salud, departamentos de cardiología, cirugía cardiotorácica, salud pública, medicina general. Se excluyeron artículos no relacionados con síndrome de marfán, obteniéndose un total de 16, a partir de los cuales se recopiló, revisó y organizó la información contenida en el presente artículo.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Marfán es una patología hereditaria autosómica dominante, que afecta el tejido conectivo principalmente del sistema cardiovascular y musculoesquelético, con una incidencia mundial de 1 en 3000-5000 individuos. La clínica puede presentarse de manera leve en el período neonatal, hasta enfermedad severa rápidamente progresiva (5, 6).

GENÉTICA

El síndrome de Marfán es principalmente una condición hereditaria autosómica dominante, sin embargo, se han reportado casos de mutaciones en el gen de la fibrilina 1 (FBN1) de manera recesiva. Un 25% de los pacientes con SM presentan mutación de nuevo (5, 6, 7).

La mutación del gen FBN1 se localiza en el cromosoma 15q-21.1. La fibrilina 1 es un componente importante de los tejidos elásticos y no elásticos, y es la proteína que contribuye en la formación de las fibras elásticas en el tejido extracelular (6).

Existen más de 1800 reportes de mutaciones en el gen FBN1, sin embargo, la mayoría no tienen correlación fenotipo-genotipo. Las mutaciones entre los exones 24 y 32, se asocian con casos severos de SM rápidamente progresivo (5, 8). El 10% de los pacientes con SM con fenotipo típico de la enfermedad no presentan mutación en FBN1, pero se ha evidenciado mutación en el gen del receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2 (TGFBRI/ TGFB2) (6, 8). La mutación en los genes TGFB1 y 2 se asocian con fenotipo del SM. Los pacientes con algunas de las mutaciones anteriores presentan clínica sugestiva de SM, el cual es más específico si existe historia familiar, sin embargo, es importante hacer diagnóstico diferencial con los síndromes de Loey-Dietz (SLD) y aneurisma de aorta torácica familiar (AATF), ya que las tres patologías clínicamente son similares (5).

La severidad de la enfermedad es impredecible en el o la paciente que presenta mutación en algunos de los genes para SM, diagnosticado en el período prenatal (5, 8).

La importancia de la identificación de la mutación en el gen FBN1 radica en las decisiones posteriores a tomar, para un manejo y seguimiento más adecuado del paciente.

FISIOPATOGENIA

El defecto en la glicoproteína FBN1 provoca disminución en la función e integridad de las paredes normales de los vasos sanguíneos. Inicialmente los cambios ocurren en la elasticidad de la capa media de los vasos arteriales, donde disminuye la distensibilidad y aumenta la rigidez. Como consecuencia, las arterias son más débiles, por lo que hay mayor riesgo de dilatación, principalmente en la raíz de la aorta y posteriormente se extiende hacia la aorta ascendente (9).

La hipertensión arterial sistémica y la debilidad en la pared vascular arterial son los mecanismos más importantes que conllevan a disección y ruptura, que son las complicaciones más usuales y mortales en el SM (Tabla 1) (3, 4, 9).

Histológicamente se observa fragmentación de la lámina elástica de la arteria, necrosis quística medial (degeneración medial), acumulación excesiva de colágeno (fibrosis vascular) y pérdida de células del músculo liso (5, 10).

Tabla 1. Manifestaciones y complicaciones clínicas cardiovasculares

Enfermedad aórtica	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de la raíz de la aorta. - Dilatación y aneurisma de la raíz de la aorta (presente en 50% de los niños y en edad adulta en un 60-80%). - Regurgitación aórtica. - Disección de aorta, puede ser desde el ostium coronario hasta toda la longitud de la aorta (50% antes de los 40 años). - Dilatación y aneurisma en la aorta torácica y/o abdominal (menos frecuente).
Enfermedad cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> - Defecto cardíaco congénito más común: válvula aórtica bicúspide. - Prolapso de la válvula mitral (40-54%, frecuencia aumenta con la edad y en mujeres). - Prolapso de la válvula tricúspide (menos frecuente). - Insuficiencia cardíaca por prolapso de la válvula mitral, en niños y niñas con SM rápidamente progresivo.

Tabla basada en las referencias: Hartog, A; Wright M; Milewicz D; Ewans L; Sánchez Martínez R. (4, 5, 10, 11, 12).

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico del SM se utilizan los Criterios de Ghent (Tabla 2), que hace énfasis en la dilatación/disección de la raíz de la aorta y en ectopia lentis como criterios cardinales diagnósticos, además en la confirmación de la mutación de FBN1.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para SM	
<p>1. En ausencia de historia familiar de SM.</p> <p>- La presencia de un criterio hace el diagnóstico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Criterio aórtico (diámetro aórtico $Z \geq 2$ o disección de la raíz de la aorta) y ectopia lentis. - Criterio aórtico y mutación en el gen FBN1. - Criterio aórtico y score sistémico ≥ 7. - Ectopia lentis y mutación en el gen FBN1 en un paciente con aneurisma de aorta.

<p>2. En presencia de un familiar con SM. - La presencia de un criterio hace el diagnóstico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ectopia lentis. - Score sistémico ≥ 7. - Criterio aórtico (diámetro aórtico $Z \geq 2$ en mayores de 20 años de edad, $Z \geq 3$ en menores de 20 años de edad o disección de la raíz de la aorta).
<p>3. Score sistémico. - Puntaje ≥ 7 indica compromiso sistémico mayor.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Signo de la muñeca y del pulgar: 3 puntos (pts). Si solo tiene un signo: 1 punto (pto). - Pectus carinatum: 2 pts. - Pectus excavatum o asimetría del tórax: 1 pto. - Desplazamiento del maléolo medial: 2 pts. - Pie plano: 1 pto. - Neumotórax: 2 pts. - Ectasia dural: 2 pts. - Protusión acetabular: 2 pts. - Relación segmento superior/inferior del cuerpo disminuido y relación longitud brazo/altura aumentada, sin escoliosis severa: 1 pto. - Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1 pto. - Extensión reducida de codos (≤ 170 grados en extensión total): 1 pto. - Características faciales (al menos 3): dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral inclinada hacia abajo, hipoplasia malar, retrognatia: 1 pto. - Estrías cutáneas: 1 pto. - Miopía > 3 dioptrías: 1 pto. - Prolapso de la válvula mitral: 1 pto.

Tabla basada en las referencias: Hartog, A; Wright M; Sánchez Martínez R; Lindsay M. (4, 5, 12, 13).

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El principal factor de riesgo para enfermedad aórtica es la hipertensión arterial sistémica, aumentando el riesgo de aneurismas y disección de aorta (10).

La dilatación de la raíz de la aorta es progresiva y la disección de aorta es la complicación con mayor mortalidad del SM, que incluso puede ser la primera presentación clínica en algunos pacientes.

El objetivo del tratamiento cardiovascular es prevenir la disección de aorta al disminuir la progresión de la dilatación arterial con medicamentos, principalmente de uso como agentes antihipertensivos y cambios en el estilo de vida: evitar ejercicios de alto impacto o levantamiento de grandes pesos (11). A pesar de que existen varios tipos de medicamentos antihipertensivos, los que tienen mayor evidencia clínica en pacientes con SM y enfermedad cardiovascular son los betabloqueadores y los antagonistas del receptor de angiotensina II (13).

- Uso de beta bloqueadores: los BB enlentecen la dilatación de la raíz de la aorta y disminuyen los eventos cardiovasculares, debido a su función inotrópica y cronotrópica negativa, además de mejorar las propiedades elásticas de la aorta. (12, 13, 14). La eficacia del uso de un BB depende de la habilidad del medicamento de disminuir el impacto mecánico sobre la pared de la aorta, al disminuir la fuerza ejercida en el

momento de la eyección del ventrículo izquierdo y la frecuencia cardíaca. Debido a este mecanismo, múltiples estudios han demostrado que el uso de BB enlentecen la progresión de la dilatación de la raíz de la aorta (3, 14).

El propranolol fue el primer BB que se utilizó como tratamiento para disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes con SM y también fue el primero en demostrar disminución en la dilatación aórtica. Actualmente, se utilizan también el atenolol o metoprolol, y en mujeres embarazadas labetalol o metoprolol (9). La dosis debe ajustarse hasta mantener una frecuencia cardíaca máxima post ejercicio en <100 latidos/minuto (lpm) en adultos y <110 lpm en niños y niñas (15). La Asociación Americana del Corazón considera los BB como tratamiento estándar para los pacientes adultos con SM (1).

Es importante tomar en cuenta los efectos secundarios del uso crónico de este tipo de medicamento como lo son: bradiarritmias, broncoespasmo en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), disfunción sexual, cambios en el estado de ánimo (1, 7).

-Uso de antagonistas de receptores de angiotensina II: la recomendación del uso de un ARA-II es agregar como tratamiento posterior a la tolerancia del BB para disminuir el avance de la dilatación de la raíz de la aorta (14, 15). El más utilizado y con mayor evidencia clínica es el losartán, se utiliza como alternativa de bajo riesgo para tratamiento crónico (15). El único ensayo que demostró ligera reducción en la progresión de la dilatación en la raíz de la aorta al dar losartán por tres años fue COMPARE (Cozaar in Marfan Patients Reduces aortic Enlargement) (16). El estudio LOAT (Losartan vs Atenolol Trial) concluyó que no hubo diferencias en la progresión de la dilatación del diámetro de la aorta al dar losartán comparado con atenolol, y tampoco demostró superioridad del losartán sobre atenolol (16).

El estudio AIMS (Aortic Irbesartan Marfan Study) publicado en el 2019 en el Reino Unido, demostró reducción de la progresión de la dilatación de la raíz de la aorta al administrar irbesartán por un período de cinco años en pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Este medicamento con una vida media más larga que el losartán, tiene mayor efecto antihipertensivo y aunque no es claro, demostró menores cambios en el diámetro aórtico en diástole, disminuyendo el riesgo de enfermedad aórtica. Los estudios del uso de irbesartán en pacientes con SM son escasos, sin embargo la evidencia indica que es bien tolerado y que podría enlentecer la progresión de enfermedad aórtica, principalmente dilatación de la raíz de la aorta (7, 16).

El uso combinado de un BB y ARA II es común, a pesar de que la evidencia no demuestre en algunos casos mayores beneficios, esta combinación es recomendable en pacientes con dilatación aórtica severa y en pacientes con SM neonatal rápidamente progresivo, como prevención de dilatación rápida de la raíz de la aorta (8, 11).

CONCLUSIÓN

El síndrome de Marfán es una patología hereditaria potencialmente mortal con afectación sistémica, principalmente del tejido conectivo del sistema cardiovascular. Puede ser diagnosticada desde el embarazo por sospecha debido a historia familiar, hasta en la edad adulta con un evento cardiovascular como primera presentación clínica, que en muchas ocasiones es mortal. Debido a que es una enfermedad sistémica, la historia natural de la patología puede ser diferente entre pacientes, sin embargo, los eventos cardiovasculares, principalmente la enfermedad aórtica, son las causas más importantes de morbimortalidad en los y las pacientes.

A través de los años, el objetivo principal de los estudios sobre el tratamiento para personas con síndrome de Marfán, ha sido disminuir el avance de la enfermedad aórtica, para así evitar principalmente la formación de aneurismas y posteriormente disección de aorta. Los medicamentos utilizados actualmente y con mayor evidencia son los betabloqueadores, principalmente el propranolol y atenolol, y los antagonistas de receptores de angiotensina II, como el losartán e irbesartán. El objetivo de estos medicamentos al disminuir las resistencias vasculares periféricas y por ende la presión arterial sistémica es enlentecer la progresión de la dilatación de la raíz de la aorta principalmente, debido a que es la zona anatómica cardiovascular más

afectada en el síndrome de Marfán y con mayor propensión a disección. La elección del medicamento a prescribir en cada paciente depende de la edad y el estado clínico actual. Los betabloqueadores han sido por muchos años los tratamientos de elección para prevenir la enfermedad aórtica, sin embargo, es importante tomar en cuenta los efectos secundarios que pueden exacerbar otras comorbilidades en los pacientes. A pesar de los múltiples estudios que existen, no se ha demostrado diferencias importantes entre el uso de un betabloqueador versus un antagonista del receptor de angiotensina II en pacientes con síndrome de Marfán, ni tampoco la necesidad del uso combinado como tratamiento inicial. Pero sí se ha demostrado el beneficio del uso de alguno de los medicamentos anteriores para la prevención y progresión de la enfermedad aórtica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bin Mahmood, S., Velasquez, C., Zafar, M., Saeyeldin, A., Brownstein, A., Ziganshin, B., Elefteriades, J. and Mukherjee, S., 2017. Medical management of aortic disease in Marfan syndrome. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 6(6), pp.654-661.
2. Isselbacher, E., 2018. Losartan for the Treatment of Marfan Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(14), pp.1619-1621.
3. Forteza, A., Evangelista, A., Sánchez, V., Teixidó-Turà, G., Sanz, P., Gutiérrez, L., Gracia, T., Centeno, J., Rodríguez-Palomares, J., Rupilanchas, J., Cortina, J., Ferreira-González, I. and García-Dorado, D., 2015. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *European Heart Journal*, 37(12), pp.978-985.
4. Hartog, A., Franken, R., Zwinderman, A., Groenink, M. and Mulder, B., 2012. Current and future pharmacological treatment strategies with regard to aortic disease in Marfan syndrome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 13(5), pp.647-662.
5. Wright M, Connolly H. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2020 [cited 17 April 2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/genetics-clinical-features-and-diagnosis-of-marfan-syndrome-and-related-disorders?search=sindrome%20de%20marfan&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1
6. Wagner A, Zaradzki M, Arif R, Remes A, Müller O, Kallenbach K. Marfan syndrome: A therapeutic challenge for long-term care. *Biochemical Pharmacology*. 2019;164:53-63.
7. Mullen M, Jin X, Child A, Stuart A, Dodd M, Aragon-Martin J et al. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *The Lancet*. 2019;394(10216):2263-2270.
8. Liu L, Lin S, Lin D, Chen M. Losartan in combination with propranolol slows the aortic root dilatation in neonatal Marfan syndrome. *Pediatrics & Neonatology*. 2018;59(2):211-213.
9. Koo H, Lawrence K, Musini V. Beta-blockers for preventing aortic dissection in Marfan syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;.
10. Milewicz D, Ramirez F. Therapies for Thoracic Aortic Aneurysms and Acute Aortic Dissections. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019;39(2):126-136.
11. Ewans L, Roberts P, Adès L. Losartan therapy for cardiac disease in paediatric Marfan syndrome. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2015;51(9):927-931.
12. Sánchez Martínez R. Enfermedad de Marfan: revisión clinicoterapéutica y guías de seguimiento. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2011;12(4):112-122.

13. Lindsay M. Medical management of aortic disease in children with Marfan syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018;30(5):639-644.
14. Kang Y, Chi S, Wu M, Chiu H. The effects of losartan versus beta-blockers on cardiovascular protection in marfan syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(1):182-190.
15. Wright M, Connolly H. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2020 [cited 17 April 2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-marfan-syndrome-and-related-disorders?search=sindrome%20de%20marfan&source=search_result&selectedTitle=2-150&usage_type=default&display_rank=2
16. Teixido-Tura G, Forteza A, Rodríguez-Palomares J, González Mirelis J, Gutiérrez L, Sánchez V et al. Losartan Versus Atenolol for Prevention of Aortic Dilation in Patients With Marfan Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(14):1613-1618.

CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM

María Natalia Ugalde Solera ¹ Fiorella María Mora Salazar ²

1 y 2 Estudiantes de farmacia de la Universidad de Ciencias Médicas. San José Costa Rica

Contactos: naug96@hotmail.com fio.mosa01@gmail.com

RESUMEN

Ceftazidima-avibactam es una combinación administrada por vía intravenosa, la cual posee actividad contra patógenos resistentes gram negativos como lo son por ejemplo las *Pseudomonas aeruginosas* y las enterobacterias resistentes a carbapenem. Esta combinación está aprobada para el tratamiento de infecciones complicadas urinarias, infecciones intraabdominales, entre otras. Ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación que junto al avibactam, un inhibidor de la β -lactamasa no β -lactámico, mejora significativamente su actividad en contra de los patógenos mencionados. La ceftazidima-avibactam tiene una excelente actividad in vivo e in vitro, posee buenas características farmacológicas, relacionadas con su farmacocinética y farmacodinamia, además de que tiene un buen espectro, pocos efectos adversos graves y excelente eficacia, seguridad y tolerabilidad.

Palabras clave: ceftazidima-avibactam, resistencia, gram negativo, mecanismo de acción

ABSTRACT

Ceftazidime-avibactam is a combination administered intravenously, which has activity against gram-negative resistant pathogens such as, for example, *Pseudomonas aeruginosa* and enterobacteria resistant to carbapenem. This combination is approved for the treatment of complicated urinary infections, intra-abdominal infections, among others. Ceftazidime is a third-generation cephalosporin that together with avibactam, an inhibitor of β -lactamase non- β -lactam, significantly improves its activity against the mentioned pathogens. Ceftazidime-avibactam has excellent activity in vivo and in vitro, has good pharmacological characteristics, related to its pharmacokinetics and pharmacodynamics, and also has a good spectrum, few serious adverse effects and excellent efficacy, safety and tolerability.

Keywords: ceftazidime-avibactam, resistance, gram negative, mechanism of action

Cómo citar:

Ugalde Solera, M., & Mora Salazar, F. (2021). Ceftazidima-Avibactam. *Revista Ciencia Y Salud*, 5(1), Pág. 27-36.

Recibido: 14/oct/2020

Aceptado: 5/feb/2021

Publicado: 15/feb/2021



INTRODUCCIÓN

El incremento en la resistencia por parte de los patógenos bacterianos gram negativos ha causado una gran preocupación por parte de los profesionales de salud alrededor del mundo; y con esto el interés de buscar soluciones a este gran problema (Shirley, 2018).

Entre los factores que han contribuido al desarrollo de este problema se encuentran el uso y el desecho inadecuado de los antibióticos, el control deficiente de gran cantidad de infecciones por una prescripción errónea de antibióticos y la migración de las personas, que aumenta constantemente, provocando que sea más fácil la propagación de estos patógenos resistentes a antibióticos (Carmeli, et al., 2016).

Dentro de las amenazas más preocupantes con respecto a la resistencia a los antibióticos se tiene, enterobacterias resistentes a carbapenem, como las expresadas por la *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas, *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos y resistencias por la producción de β -lactamasas por parte de las enterobacterias, causando la limitación en la acción por parte de los antibióticos β -lactámicos y con esto complicaciones en el tratamiento de infecciones (Shirley, 2018; Hidalgo, et al., 2016; Shields, et. al., 2017).

Las cefalosporinas son agentes antibacterianos importantes en el tratamiento de una gran variedad de patógenos debido a su actividad de amplio espectro, sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas favorables; y su seguridad y eficacia comprobadas (Legacé-Wiens, et. al., 2014; Sharma, et. al., 2016).

La ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación que ha demostrado tener un amplio espectro de actividad contra los cocos gram negativos y bacilos gram negativos; dentro de los cuales están las *Pseudomonas aeruginosa*, el cual es un patógeno de gran importancia (Carmeli et. al., 2016).

Por otro lado, el avibactam es un inhibidor de la β -lactamasa no β -lactámico que tiene un amplio espectro de actividad, con una actividad aún mayor que otros inhibidores de la β -lactamasa (Shirley, 2018; Legacé-Wiens, et. al., 2014).

El avibactam tiene actividad contra las lactamasas clase A que incluye β -lactamasas de espectro amplio y estrecho y algunas carbapenemasas y clase C, que incluye cefalosporinas de amplio espectro; también se le conoce que tiene cierta actividad contra algunas enzimas de clase D según la clasificación de Ambler (Shirley, 2018; Hidalgo, et al., 2016; Legacé-Wiens, et al., 2014; Krapp, et al., 2017).

La combinación de ceftazidima-avibactam posee una potente actividad contra los patógenos resistentes gram negativos. Estudios *in vitro* han demostrados aumentos significativos de la potencia de esta combinación en comparación con la ceftazidima sola [8]. La ceftazidima-avibactam está indicada para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas, infecciones intraabdominales, entre otras infecciones por patógenos gram negativos con opciones de tratamiento limitados en adultos (Shirley, 2018; Legacé-Wiens, et. al., 2014; Shields, et. al., 2016).

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM

Primeramente, en cuanto a la ceftazidima, esta posee en una de sus cadenas laterales un 2-aminotiazol (figura 1), generando un sustrato pobre para las β -lactamasas como TEM y OXA, en contraste, impactando de manera positiva provoca un aumento en la afinidad de unión por la proteína de unión a la penicilina (PBP)-3 de los microorganismos gram negativos (Zasowski et al., 2015).

Además, la ceftazidima es una cefalosporina semisintética que posee un ácido dimetil acético (figura 1), el cual es el responsable de una mayor potencia contra *Pseudomonas aeruginosa*, además, produce una po-

tencia moderada contra enterobacterias, no obstante, genera una potencia disminuida en microorganismos gram positivos (Zasowski et al., 2015; Sims et al., 2017).

Por otro lado, la molécula posee en otra de sus cadenas laterales un ácido propilcarboxi (figura 1) produciendo un aumento en la afinidad por el PBP correspondiente a la *Pseudomonas aeruginosa* aunque, disminuye la inducción de algunas β -lactamasas clase A y B (Zasowski, et. al., 2015).

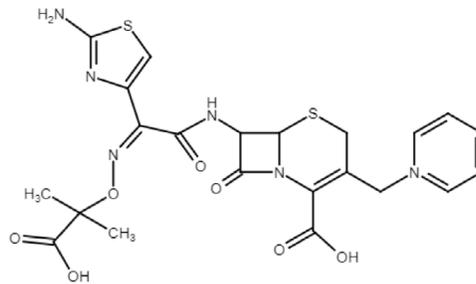


Figura 1. Estructura química de la ceftazidima. Lagacé-Wiens P, Walkty A y Karlowsky J (2014).

Asimismo, el avibactam por su parte está diseñado alrededor de un diazabicyclo octano (figura 2), el centro de este bicyclo ha sido planteado para que posea una estructura similar a la de los β -lactámicos, al mismo tiempo, incorporar un estado de transición más rígido y sitios adicionales para enlaces de hidrógeno con residuos del sitio activo de las β -lactamasas (Zasowski, et. al., 2015; Sims, et. al., 2017).

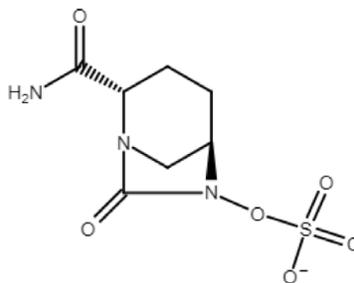


Figura 2. Estructura química del avibactam. Lagacé-Wiens P et al (2014).

MECANISMO DE ACCIÓN

Al ser la ceftazidima un agente antimicrobiano β -lactámico, su mecanismo de acción se basa en ejercer su efecto antibacteriano cuando se une a las proteínas de unión de la penicilina, por sus siglas PBP. Esta unión produce la inhibición de la reticulación del peptidoglicano durante la síntesis de la pared celular, promoviendo la lisis de las células bacterianas y posteriormente su muerte (Shirley, 2018; Legacé-Wiens, et. al., 2014).

En cuanto al avibactam como se mencionó anteriormente es un inhibidor de la β -lactamasa no β -lactámico. Este medicamento actúa mediante la acilación covalente del residuo de serina en el sitio activo de la β -lactamasa. Contribuye principalmente al proteger a la ceftazidima de la degradación por parte de serina β -lactamasas (Shirley, 2018; Hidalgo, et al., 2016; Legacé-Wiens, et. al., 2014; Calbo, et al., 2017).

Es un proceso lentamente reversible que abarca una desacilación, sin darse hidrólisis y liberándose el avi-

bactam intacto, restableciendo por completo su actividad, siendo diferente a otros inhibidores de las β -lactamasas donde si se da una descomposición a causa de la hidrólisis (Shirley, 2018; Legacé-Wiens et al., 2014).

Las β -lactamasas se clasifican en cuatro grupos que se extienden desde la clase A hasta la clase D, de acuerdo con el avibactam, este fármaco inhibe las enzimas clase A que se encuentran generalmente en Enterobacteriaceae, clase C entre la que cabe destacar AmpC y finalmente, algunas de la clase D como OXA-48 (Legacé-Wiens et al., 2014).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Dentro de las características farmacológicas se indica que ceftazidima-avibactam está disponible para administrar por vía intravenosa. La potencia de este medicamento es de 2,5 g, específicamente 2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam, con un régimen de cada 8 horas en una infusión intravenosa de una duración de 2 horas. Los componentes de este tratamiento están formulados en una proporción 4:1, donde contiene 2000 mg de ceftazidima y 500 mg de avibactam (Shirley, 2018; Hidalgo et al., 2016; Dosis de Avycaz Cef-tazidima / avibactam (Rx), 2020).

En cuanto a la farmacodinámica según estudios in vitro, ceftazidima-avibactam se debe administrar en una infusión continua como se mencionó anteriormente, ya que el período en el que no se administre avibactam en combinación con ceftazidima, puede permitir el crecimiento bacteriano, debido a que avibactam ejerce una cobertura sobre la ceftazidima (Shirley, 2018; Hidalgo et al., 2016; Legacé-Wiens et al., 2014).

Por otra parte, se ha demostrado que la combinación de ceftazidima-avibactam no muestra ninguna alteración. Además, las concentraciones plasmáticas máximas de ceftazidima-avibactam aumentan directamente proporcional en relación con la dosis administrada (Shirley, 2018; Hidalgo et al., 2016; Legacé-Wiens et al., 2014; Canut et al., 2017).

Esta combinación se une muy poco a proteínas plasmáticas, con una unión menor al 10% y además no sufre metabolismo a nivel hepático. En cuanto a la excreción, es mayoritariamente renal, la ceftazidima es excretada principalmente por filtración glomerular con un aclaramiento renal de 115 mL/min en lo que respecta a la ceftazidima y el avibactam se elimina principalmente a través de la orina con el aclaramiento de 158 mL/min (Shirley, 2018; Hidalgo et al., 2016; Calbo et al., 2017; Dosis de Avycaz Cef-tazidima / avibactam (Rx), 2020; Canut et al., 2017).

Es por esta razón que la farmacocinética de este tratamiento se ve afectada por la insuficiencia renal grave y se requieren reajustes de dosis en pacientes con $\text{CLCR} \leq 50$ mL/min (Shirley, 2018; Das et al., 2019).

A lo que respecta la vida media del medicamento en pacientes que no presentan insuficiencia renal es de 2,76 horas para ceftazidima y 2,71 en el caso de avibactam (Hidalgo et al., 2016).

La dosis intravenosa recomendada para pacientes con $\text{CLCR} \geq 51$ mL/min y con $\text{CLCR} \leq 50$ mL/min es de 2g/0,5g para un $\text{CLCR} \geq 51$ mL/min y cuando el $\text{CLCR} \leq 50$ mL/min, si está entre 31-50 es de 1g/0,25g, entre 16-30 es de 0,75g/0,1875g y cuando es entre 6-15 la dosis es de 0,75g/0,1875g (Shirley, 2018; Das et al., 2019).

ESPECTRO

En el año 2015 el antibiótico ceftazidima avibactam fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de complicaciones del tracto urinario incluyendo pielonefritis e infecciones intraabdominales, particularmente en el caso de la última patología se utiliza en combinación con metronidazol, posteriormente, el uso del mismo ha sido estudiado mediante la actividad in vitro en un gran número de microorganismos y adicionalmente, se investigó para el tratamiento de infecciones nosocomiales

(Shirley, 2018; Legacé-Wiens et al. 2014; Dosis de Avycaz Ceftazidima / avibactam (Rx), 2020; Mehta et al., 2018; Livermore et al., 2015).

Por este motivo, se estudió específicamente por neumonía adquirida en el hospital (NAH), además de neumonía asociada al ventilador (NAV) demostrando mediante los resultados del estudio que esta terapia es efectiva para el tratamiento de ambos eventos (Dosis de Avycaz Ceftazidima / avibactam (Rx), 2020; Mehta et al., 2018; Olarte-Luis et al., 2018).

Por otro parte, este antibiótico fue evaluado mediante otro estudio contra la bacteria *Escherichia coli*, en la cual el resultado fue que la ceftazidima avibactam disminuye la concentración mínima inhibitoria (MIC) en 94.1 y 80.0 (Tuon et al., 2018).

Además, posee una excelente actividad contra β -lactamasas de espectro extendido entre las que se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis*, asimismo, *Enterobacteriaceae* productoras de AmpC, incluidas cepas que producen ambas enzimas. También es utilizado para el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* que poseen resistencia a otros fármacos incluida la ceftazidima (Tuon et al., 2018; Sader et al., 2018; King et al., 2017).

La ceftazidima posee una baja actividad contra *Enterobacteriaceae* productora de KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemasa*), por esta razón, se combina con el avibactam para que recobre su potente actividad probada in vitro contra los microorganismos mencionados, ya que, existe una escasez de alternativas eficaces (Shields et al., 2016).

No obstante, en países como China, la susceptibilidad ha ido en disminución con respecto a *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC causada por la alta hidrólisis de la ceftazidima y la deficiencia de la porina OmpK35, la cual es una de la porinas principales de la *Klebsiella pneumoniae* que causa resistencia bacteriana (Tuon et al., 2018).

Por el contrario, la actividad de esta combinación de antibióticos contra *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.*, y *Neisseria spp.* es bastante alta, sin embargo, no es mayor que cuando se utiliza solamente la ceftazidima, de igual manera, la actividad contra *Acinetobacter baumannii* no fue superior al compararla únicamente con la ceftazidima, esto por la presencia de OXA β -lactamasas, las cuales no son inhibidas por el avibactam (Legacé-Wiens et al., 2014).

SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

Esta combinación de antibióticos es tolerada de la mejor manera y posee un perfil de seguridad bastante similar a la ceftazidima sin el avibactam. Esto se explica por la falta de interacciones farmacocinéticas entre la ceftazidima y el avibactam, a pesar de que posee cierto riesgo de alterar el intervalo QT del electrocardiograma (Zasowski et al., 2015).

Al igual que cualquier otro medicamento, se presentan efectos adversos entre los que cabe destacar estreñimiento, dolor abdominal, dolor de cabeza, mareos, insomnio, hipertensión, entre otros. Del mismo modo, los efectos adversos más severos que se podrían observar son diarrea, falla renal aguda, elevados niveles de enzimas hepáticas, sin embargo, según lo publicado de la fase II de los estudios clínicos, ningún paciente tratado con este fármaco presentaba diarrea asociada a *Clostridium difficile* (Legacé-Wiens et al., 2014; Zasowski et al., 2015; Falcone et al., 2016).

Asimismo, es importante mencionar que el uso de la ceftazidima-avibactam posee algunas contraindicaciones, las cuales son hipersensibilidad al avibactam, ceftazidima o cualquier otra cefalosporina, además, se deben utilizar con precaución en pacientes que posean antecedentes de reacciones alérgicas a cefalosporinas, penicilinas o carbapenémicos porque pueden causar reacciones anafilácticas o reacciones en piel (Dosis de Avycaz Ceftazidima / avibactam (Rx), 2020).

Estos efectos adversos mencionados también se podrían ver relacionados por la combinación de la ceftazidima avibactam junto con metronidazol, por otro lado, es de suma importancia conocer que por los estudios que se han realizado respecto a la ceftazidima se tome en cuenta la toxicidad neurológica, principalmente en pacientes con una función renal disminuida (Zasowski et al., 2015; Falcone et al., 2016).

Del mismo modo, en embarazo y lactancia, este medicamento no presenta teratogenicidad en ratas ni conejos, aunque, no siempre ocurre de la misma forma en humanos, por lo tanto, este fármaco solo debe ser utilizado en embarazadas cuando sea estrictamente necesario, ya que es categoría B, por otra parte, una pequeña parte de la ceftazidima se excreta en la leche materna (Dosis de Avycaz Ceftazidima / avibactam (Rx), 2020; Liscio et al., 2015).

MECANISMO DE RESISTENCIA

El mecanismo de resistencia más común es la presencia o adquisición de una β -lactamasa que no se ve afectada por el avibactam. Todas las β -lactamasas clase B no se ven afectadas por el avibactam, así como la mayoría de las enzimas OXA (Legacé-Wiens et al., 2014).

La diseminación de esas enzimas en los plásmidos presentes en Enterobacteriaceae son la principal amenaza para el uso de este antibiótico (Legacé-Wiens et al., 2014).

Por otro lado, los microorganismos gram negativos pueden ser resistentes a las cefalosporinas por mecanismos distintos a las β -lactamasas como reducción de la permeabilidad por alteraciones en la porina. Estos mecanismos no son afectados por el avibactam, y organismos resistentes a las β -lactamas por estos mecanismos permanecen resistentes a pesar de la adición del avibactam (Legacé-Wiens et al., 2014).

POTENCIAL DE RESISTENCIA

Según estudios realizados con respecto al potencial de resistencia hacia ceftazidima avibactam por parte de patógenos, la frecuencia de esta resistencia varía dependiendo de la composición genética del aislado bacteriano que se esté analizando. En varios estudios se observó que las frecuencias son realmente bajas, comparadas con las frecuencias de los aislados de ceftazidima sola (Das et al., 2019).

De igual manera, ha surgido la posibilidad de que se produzca resistencia a la ceftazidima avibactam por la generación de una nueva variante en bacterias resistentes a carbapenem encontrada en distintos pacientes. Aunque la frecuencia de esta mutación es relativamente baja, existe el riesgo y la preocupación de que surja un aislado resistente a esta combinación de fármacos, debido a la gran cantidad de bacterias expuestas al tratamiento (Shirley, 2018; Das et al., 2019).

ESTUDIOS CLÍNICOS

En cuanto a los estudios in vitro, el programa de vigilancia global de la Red Internacional para el Monitoreo de la Resistencia a los Antibióticos realizó un estudio donde se recolectaron aislamientos de pacientes con infecciones urinarias, intraabdominales, infecciones del tracto respiratorio inferior y del torrente sanguíneo y estos fueron probados a susceptibilidad de ceftazidima-avibactam (Shirley, 2018; Levasseur et al., 2012).

Los resultados mostrados expresan que la combinación de ceftazidima-avibactam demuestra una excelente actividad in vitro en contra de Enterobacteriaceae donde un 99.5% de los aislamientos recolectados fueron susceptibles y también se encontró susceptibilidad en contra Pseudomonas aeruginosas donde fue un 92.0%. Además, se demostró que la ceftazidima-avibactam tiene una mejor actividad in vitro contra las enterobacterias resistentes a carbapenem (Shirley, 2018; Krapp et al., 2017; Yu et al., 2018).

También se mostró que en la administración de ceftazidima-avibactam cuando se dosifica en combinación, se da un efecto protector por parte del avibactam hacia la ceftazidima lo que conlleva a que no se dé la degradación de esta cuando se administra sola, como fue mencionado anteriormente (Crandron et al., 2012).

Además de que la adición de avibactam a ceftazidima mejora su actividad in vitro contra Enterobacteriaceae y Pseudomonas aeruginosa (Legacé-Wiens et al., 2014).

Por otra parte, su actividad in vivo ha sido demostrada mediante diferentes estudios en animales como ratones. Se ha visto que las dosis de ceftazidima-avibactam dan una eficacia predecible con muerte bacteriana, lo que concluye en una disminución notable de la densidad bacteriana (Shirley, 2018; Crandron et al., 2012).

Estos estudios fueron realizados en ratones inmunocompetentes y neutropénicos, donde se observaron disminuciones en infecciones de muslo y pulmón causadas por bacterias como Pseudomonas aeruginosa y Enterobacteriaceae. Por lo que después de un período de tratamiento de 24 horas no se observaron colonias bacterianas, lo que indica que no hubo desarrollo de resistencia por parte de los patógenos (Shirley, 2018; Crandron et al., 2012).

Por otro lado, se publicó el estudio RECAPTURE en el año 2016 en el que participaron 1033 personas, este consistía en una comparación entre la Ceftazidima-avibactam 2 g TID contra el doripenem 500 mg TID con una duración del tratamiento entre 5-14 días en pacientes con infección del tracto urinario complicada o pielonefritis aguda (Wagenlehner et al., 2017).

Los resultados expuestos en dicho estudio revelaron que la tasa de curación clínica de la ceftazidima-avibactam fue de 71,2% superior al doripenem en un 6,7% y en cuanto a la tasa de erradicación bacteriana la ceftazidima/avibactam presentó un 77,4% contra un 71,0% del doripenem (Wagenlehner et al., 2017).

En esta misma línea, el siguiente estudio se realizó en Estados Unidos, el cual englobó 60 pacientes con una edad mayor a 18 años, que poseían una infección con Enterobacteriaceae resistente a carbapenems, la mayor parte de las infecciones fueron causadas por el microorganismo Klebsiella pneumoniae (King et al., 2017).

Al momento de recibir la terapia con ceftazidima-avibactam hubo un alto grado de enfermedad aguda, 59% de los pacientes en la UCI, 38% requirió ventilación mecánica y 21% de vasopresores. Además, 40% poseían una enfermedad renal y 25% había recibido un trasplante de órganos. Por otro lado, la mayoría de los pacientes estudiados presentaban bacteremia. Sin embargo, se analizó en 36 pacientes la susceptibilidad del fármaco de los cuales 35 fueron susceptibles (King et al., 2017).

En cuanto a los resultados del estudio, la mortalidad en general fue de un 32% y se evidenció en mayor manera en pacientes con neumonía y pacientes que se encontraban en la UCI (King et al., 2017).

Por lo contrario, de los pacientes que fueron susceptibles al fármaco, 51% presentó una cura microbiológica, 34% tuvo éxito clínico y 34%, es decir, 12 pacientes murieron en el hospital (King et al., 2017).

Asimismo, se ajustó la dosis de la ceftazidima-avibactam en 33 pacientes, de los cuales 58% tuvo éxito clínico, 55% se reportó con cura microbiológica y 42% de los pacientes perdió la vida en el hospital (King et al., 2017).

CONCLUSIONES

La combinación intravenosa de la ceftazidima-avibactam lleva en el mercado aproximadamente cuatro años y es un fármaco que ha demostrado mediante estudios clínicos in-vitro e in-vivo ser un antibiótico altamente efectivo y seguro y una de las razones es porque no posee efectos adversos severos, de esta for-

ma, su uso está destinado a tratar gran cantidad de patógenos bacterianos principalmente *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*.

Al ser un antibiótico relativamente nuevo se debe racionalizar su uso, es decir, utilizarse solamente para las patologías para las cuales son efectivos y a las dosis específicas, así de esta manera, se evitará la resistencia a los mismos.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Ciencias Médicas de Costa Rica, en especial a la Cátedra de Farmacología, por impulsar y motivar a los estudiantes de farmacia a poner en práctica la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calbo, E., & Salavert, M. (2017). Utilización de ceftazidima/avibactam en el hospital. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica*, 35(2), 42-47. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-utilizacion-ceftazidima-avibactam-el-hospital-cuando-X0213005X17618027>
2. Canut, A., & Cobo, J. (2017). Farmacocinética y farmacodinamia de ceftazidima/avibactam. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(2), 15-18. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-farmacocinetica-farmacodinamia-ceftazidima-avibactam-X0213005X17618035>
3. Carmeli, Y., Armstrong, J., Laud, P., Newell, P., Wardman A & Stone, G. (2016). Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections. *The Lancet Infectious Diseases*, 16, 661-673. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30004-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30004-4)
4. Crandon, J. L., Schuck, V. J., Banevicius, M. A., Beaudoin, M.-E., Nichols, W. W., Tanudra, M. A., & Nicolau, D. P. (2012). Comparativeln VitroandIn VivoEfficacies of Human Simulated Doses of Ceftazidime and Ceftazidime-Avibactam against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(12), 6137-6146. <https://doi.org/10.1128/aac.00851-12>
5. Das, S., Li, J., Riccobene, T., Carrothers, T., Newell, P., Melnick, D., Stone, G. G., & Nichols, W. W. (2019). Dose Selection and Validation for Ceftazidime-Avibactam in Adults with Complicated Intra-abdominal Infections, Complicated Urinary Tract Infections, and Nosocomial Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 63(4), 2187-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02187-18>
6. Dosis de Avycaz Ceftazidima / avibactam (Rx). (2020). Medscape. <https://reference.medscape.com/drug/avycaz-ceftazidime-avibactam-999985>
7. Falcone, M., & Paterson, D. (2016). Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(10), 2713-2722. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw239>
8. Hidalgo, J., Vinluan, C., & Antony, N. (2016). Ceftazidime/avibactam: a novel cephalosporin/non-beta-lactam betalactamase inhibitor for the treatment of complicated urinary tract infections and complicated intra-abdominal infections. *Drug Design, Development and Therapy*, 10, 2379-2386. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S110946>
9. King, M., Heil, E., Kuriakose, S., Bias, T., Huang, V., El-Beyrouy, C., McCoy, D., Hiles, J., Richards, L., Gardner, J., Harrington, N., BIASON, K., & Gallagher, J. C. (2017). Multicenter Study of Outcomes with Cef-

tazidime-Avibactam in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(7), 449-17. <https://doi.org/10.1128/aac.00449-17>

10. Krapp, F., Grant, J., Sutton, S., Ozer, E., & Barr, V. (2017). Treating complicated carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections with ceftazidime/avibactam: a retrospective study with molecular strain characterisation. *International Journal of Antimicrobial Agents.*, 49, 770-773. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.018>

11. Lagacé-Wiens, P., Walkty, A., & Karlowsky, J. (2014). Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evidence*, 9, 13-25. <https://doi.org/10.2147/CE.S40698>

12. Levasseur, P., Girard, A.-M., Claudon, M., Goossens, H., Black, M. T., Coleman, K., & Miossec, C. (2012). In Vitro Antibacterial Activity of the Ceftazidime-Avibactam (NXL104) Combination against *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(3), 1606-1608. <https://doi.org/10.1128/aac.06064-11>

13. Liscio, J. L., Mahoney, M. V., & Hirsch, E. B. (2015). Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 46(3), 266-271. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.05.003>

14. Livermore, D. M., Warner, M., Jamrozy, D., Mushtaq, S., Nichols, W. W., & Woodford, N. (2015). In vitro selection of ceftazidime-avibactam resistance in enterobacteriaceae with kpc-3 carbapenemase. *Antimicrob Agents Chemother*, 59(9), 5324-5330. <https://doi.org/10.1128/AAC.00678-15>

15. Mehta, M., & Uhlemann, A. C. (2018). Beware of broad-spectrum generalizations: ceftazidime-avibactam compared to meropenem for the treatment of gram-negative pneumonia. *J Emerg Crit Care Med*, 2(5), 45. <https://doi.org/10.21037/jeccm.2018.05.02>

16. Olarte-Luis, T., Cáceres-Galíndez, D., & Cortés, J. A. (2018). Nuevas cefalosporinas. *Revista chilena de infectología*, 35(5), 465-475. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000500465>

17. Sader, H. S., Huband, M. D., Duncan, L. R., & Flamm, R. K. (2018). Ceftazidime-Avibactam Antimicrobial Activity and Spectrum When Tested Against Gram-negative Organisms From Pediatric Patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 37(6), 549-554. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001859>

18. Sharma, S., Park, T., & Moy, S. (2016). Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/B-Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. *Clinical Therapeutics*, 38, 3. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.01.018>

19. Shields, R. K., Chen, L., Cheng, S., Chavda, K. D., Press, E. G., Snyder, A., Pandey, R., Doi, Y., Kreiswirth, B. N., Nguyen, M. H., & Clancy, C. J. (2016). Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne blaKPC-3 Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(3), 2097-16. <https://doi.org/10.1128/aac.02097-16>

20. Shields, R., Nguyen, H., Press, E., Chen, L., Potoski, B., Marini, R., Doi, Y., & Clancy, C. (2017). Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 1-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00883-17>

21. Shields, R., Potoski, V., Haidar, G., Hao, B., Doi, Y., Chen, L., Ellen G, P., Clancy, C., & Nguyen, M. (2016). Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients

Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 63, 1615-1618. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw636>

22. Shirley, M. (2019). Ceftazidime- Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs.*, 78, 675-692. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0902-x>

23. Sims, S. V., Neuner, E. A., & Bonomo, R. A. (2017). Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor. *Clinical Pharmacist*, 9(5), En línea. <https://doi.org/10.1211/cp.2017.20202413>

24. Tuon, F. F., Rocha, J. L., & Formigoni-Pinto, M. R. (2018). Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime-avibactam: a systematic review. *Infection*, 46(2), 165-181. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1096-y>

25. Wagenlehner, F. M., Sobel, J. D., Newell, P., Armstrong, J., Huang, X., Stone, G. G., Yates, K., & Gasink, L. B. (2016). Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clinical Infectious Diseases*, 63(6), 754-762. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw378>

26. Yu, F., Lv, J., Niu, S., Du, H., Tang, Y.-W., Bonomo, R. A., Kreiswirth, B. N., & Chen, L. (2018). In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(8), 1031-18. <https://doi.org/10.1128/aac.01031-18>

27. Zasowski, E. J., Rybak, J. M., & Rybak, M. J. (2015). The β -lactams strike back: ceftazidime-avibactam. *Pharmacotherapy*, 35(8), 755-770. <https://doi.org/10.1002/phar.1622>

BLOQUEOS CON ANESTESIA LOCAL EN CIRUGÍA MENOR LOCAL ANESTHESIA FOR MINOR SURGERY

Natalia Morales Brenes 1 Josué Serrano Calvo 2 Abdy Orozco Montoya 3

1 2 3 Médico General Trabajador independiente, San José Costa Rica

Contactos: natalia_mobre@hotmail.com jserrano_09@hotmail.com abdyom96@hotmail.com

RESUMEN

Muchos de los casos que llegan al Primer nivel de Atención o Servicio de Emergencias por cirugías menores se pueden abordar de manera sencilla, utilizando técnicas correctas con la anestesia local, la cual es un procedimiento que no tiene mucha dificultad, es de corta duración, puede realizarse sobre tejidos superficiales o estructuras anatómicas que sean fáciles de acceder, donde generalmente no suelen ocurrir importantes complicaciones. Para ello utilizamos anestésicos locales, los cuales bloquean los impulsos que pueda transmitir cada fibra nerviosa y así poder reducir e inclusive eliminar la percepción del dolor.

Palabras clave: Anestesia local, bloqueos, cirugía menor, infiltración subcutánea.

ABSTRACT

Many of the cases that reach the First Level of Care or Emergency Service due to minor surgeries can be addressed in a simple way, using correct techniques with local anaesthesia, which is a procedure that is not too difficult to perform, can be done in a short period of time and can perform on superficial tissues or anatomical structures that are easy to access, where important complications generally do not occur. For this we use local anaesthetics which block the impulses that each nerve fibre can transmit and thus be able to reduce and even eliminate the perception of pain.

Keywords: Local anesthesia, block, minor surgery, subcutaneous infiltration.

Cómo citar:

Morales, N., Serrano Calvo, J., & Orozco Montoya, A. (2021). Bloqueos con anestesia local en cirugía menor. *Revista Ciencia Y Salud*, 5(1), Pág. 37-46.

Recibido: 03/dic/2020

Aceptado: 23/ene/2021

Publicado: 15/feb/2021



INTRODUCCIÓN

Los anestésicos locales y regionales son herramientas esenciales para el tratamiento del dolor en el Primer nivel de Atención o Servicio de Emergencias. Los agentes pueden administrarse por vía tópica, por vía intravenosa, por infiltración directamente en el área a ser anestesiada, o en el área de los nervios periféricos para abastecer la región. Por lo tanto, un anestésico local en contacto con un tronco nervioso causa una parálisis reversible tanto sensorial como motora en el área inervada (1, 2).

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda y escogencia de la literatura en las bases de datos referenciales: Access medicine, Scielo, UpToDate, Elsevier. Los criterios de inclusión fueron publicaciones con las palabras clave “bloqueo regional”, “anestesia local”, en el idioma de español e inglés.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales bloquean la conducción de manera reversible al disminuir o prevenir el gran aumento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al Na^+ que normalmente se produce por una ligera despolarización de la membrana. Esta acción de los anestésicos locales se debe a su interacción directa con los canales de Na^+ dependientes de voltaje.

Los canales de Na^+ son proteínas de membrana integrales, ancladas en la membrana plasmática. Cuando los anestésicos locales se unen al canal de sodio, lo hacen impermeable al Na^+ , estos factores reducen la probabilidad de propagación del potencial de acción y la conducción nerviosa finalmente falla (2, 3).

Secuencia en la acción de los anestésicos locales

1. Bloqueo simpático (vasodilatación y aumento de temperatura)
2. Pérdida de sensibilidad dolorosa y térmica
3. Pérdida propioceptiva
4. Pérdida de la sensación de tacto-presión
5. Parálisis motora (4)

TIPOS DE ANESTÉSICOS LOCALES

- Ésteres: sufren hidrólisis por acción de las colinesterasas plasmáticas.

- Amidas: sufren metabolismo por enzimas microsómicas hepáticas.

Los principales factores al elegir un anestésico local son (ver Tabla 1):

1. INICIO DE ACCIÓN: este va a depender de la pKa (pH al cual 50% del fármaco se encuentra ionizado y 50% no ionizado). Si el pH del entorno es mayor que la pKa del fármaco, un mayor porcentaje del fármaco se encontrará en la forma no ionizada, la cual difunde con mayor rapidez a través de las membranas lipídicas y con inicio de acción más breve. Así, los fármacos con pKa baja tienen un inicio de acción más rápido.

LA DURACIÓN: Los anestésicos locales altamente solubles en lípidos tienen una mayor duración de acción, porque se difunden más lentamente desde un ambiente rico en lípidos hasta el torrente sanguíneo acuoso.

Tabla 1. Características más importantes de los anestésicos (4)

Anestésico	Grupo	Inicio de acción	Duración	Propiedades, efectos secundarios Procaína
Procaína	Éster	Lento	Corta	Alergénico, vasodilatación
Tetracaína	Éster	Lento (>10min)	Larga (>60min)	Elevada toxicidad sistémica
Lidocaína	Amida	Rápida (2-4 min)	Intermedia (40-60min)	Más habitual, vasodilatación moderada
Mepivacaína	Amida	Rápida (2-4 min)	Intermedia (40-60min)	Similar a la lidocaína, vasodilatación leve
Prilocaína	Amida	Rápida (2-4 min)	Intermedia (40-60min)	Amida con menor toxicidad sistémica, metahemoglobine-mia a dosis altas.
Bupivacaína	Amida	I n t e r m e d i a (>10min)	Larga (>60min)	Separación del bloqueo sensitivo del motor.

2.POSIBLES EFECTOS TÓXICOS SISTÉMICOS: La toxicidad puede variar desde síntomas neurológicos sutiles a convulsiones resistentes al tratamiento y por último, a colapso cardiovascular. Un ejemplo es la inyección intravascular involuntaria de bupivacaína durante la anestesia regional, ya que esta puede llegar a producir toxicidad cardiovascular grave, incluyendo depresión del ventrículo izquierdo, bloqueo cardíaco auriculoventricular y arritmias potencialmente mortales como taquicardia ventricular y fibrilación, por lo que se considera más cardio tóxico que la lidocaína (5, 6).

Vía de administración de los anestésicos locales

ANESTESIA TÓPICA: Estos anestésicos se aplican sobre la piel intacta antes de la instrumentación de la dermis, en la mucosa intacta y sobre la piel abierta para el control del dolor o antes de la reparación de una herida (5).

Ejemplos de indicaciones de anestesia tópica en ciertas áreas de la medicina (4, 7):

- Oftalmología: cirugía ocular por cataratas o alteraciones de refracción, exploración ocular para valoración de úlceras corneales, extracción de cuerpos extraños
- Ginecología: biopsia de vulva, eliminación de condilomas
- Gastroenterología: Gastroscopía
- Urología: sondaje uretral, adherencias balanoprepuciales
- Pediatría: punción lumbar, suturas. Aunque en algunos casos, dependiendo del procedimiento y de la situación del paciente, se debe valorar la sedación o incluso el uso de anestesia general
- Cirugía menor: preanestesia de infiltración

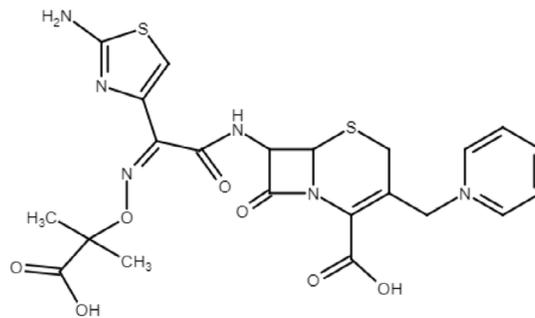
ANESTESIA POR INFILTRACIÓN: se deposita el fármaco en el mismo tejido que se va a explorar y en el tejido suprayacente que debe incidirse para abordar la lesión. La infiltración para pequeñas incisiones y biopsias se hace inicialmente con un botón dérmico (habón), con agujas finas de calibres 25 a 30 (Figura 1.A). Seguidamente, se cambia la aguja por una de calibre 21 o 22 y por el mismo botón ya anes-

tesiado se infiltra el anestésico abarcando 3 cm alrededor del sitio donde se realizará dicho procedimiento. Cuando se trata de superficies extensas que requieren más de un botón dérmico, se realiza la infiltración en forma de rombo donde también se abarca cierta profundidad del tejido (Figura 1.B). La finalidad de este procedimiento es “bañar” las ramas nerviosas terminales para bloquear in situ la transmisión, en especial la de percepción del dolor (9).

Indicaciones de la anestesia por infiltración (8, 9):

- Lavado, desbridamiento o sutura de heridas profundas
- Extirpación de pequeños tumores de piel
- Quistes sebáceos, quistes sinoviales o lipomas
- Drenaje de abscesos
- Reducción e inmovilización de fracturas
- Realización de técnicas invasivas dolorosas: pericardiocentesis, toracocentesis, drenaje de neumotórax, paracentesis, punción lumbar y punción suprapúbica

Figura 1 (10)



ANESTESIA REGIONAL: Las técnicas regionales incluyen el bloqueo neuroaxial, los anestésicos espinales y epidurales, los bloqueos nerviosos periféricos y los bloqueos del tronco, los cuales generalmente se realizan bajo guía ecográfica, para lograr una aplicación mucho más precisa del anestésico. Y por otro lado también se utiliza posoperatoriamente, ya que proporcionan un excelente control del dolor. Sin embargo, este estudio solo se enfoca en los bloqueos de nervios periféricos (15).

Dentro de las ventajas de esta técnica se encuentra una mayor duración de acción y ausencia de distorsión de la zona que se va a intervenir.

Sin embargo, pueden ocurrir inconvenientes ya que hay riesgo de daño neural directo (neuritis por punción neural) o por compresión a partir de hematomas.

Esto se puede minimizar si tenemos mucha práctica y cuidado a la hora de realizar la técnica y un buen conocimiento de la anatomía (4, 5).

Indicaciones de la anestesia regional:

- Sutura de heridas en dedos, barbilla y labio inferior
- Fracturas costales
- Onicocriptosis
- Luxaciones
- Abscesos

ANESTÉSICOS LOCALES MÁS UTILIZADOS

El anestésico local de uso más común en cirugía es el clorhidrato de lidocaína y viene en presentaciones de 0.5, 1, 2 y 5%. Otra solución que se encuentra es con adrenalina al 2%, la cual actúa como vasoconstrictor y se utiliza cuando se desea tener un efecto prolongado en regiones anatómicas que no tienen su circulación afectada. También se pueden obtener en forma de gel para aplicar en las mucosas o envasadas en rociadores para uso en aerosol. En ninguna de sus presentaciones se recomienda rebasar la dosis de 6 mg/kg (10)

(Tabla 2).

Tabla 2. Dosis máximas de algunos anestésicos locales (10)		
Fármaco	Dosis	Para 70kg
Lidocaína	4 mg/kg	280 mg
Bupivacaína	2 mg/kg	140 mg
Prilocaína	5 mg/kg	350 mg
Mepivacaína	3.5 mg/kg	245 mg

PUNTOS IMPORTANTES ANTES DE REALIZAR UN BLOQUEO (4, 5)

1. Se debe realizar una adecuada técnica aséptica.
2. Se debe valorar y documentar el estado neurovascular distal. La función vascular se verifica por el color, temperatura, llenado capilar y con la palpación de los pulsos. La función neurológica se verifica por medio de la sensibilidad cutánea (dolor, tacto) y función motora (movimientos activos, fuerza).
3. Explicar al paciente la sensación de “pinchazo” y “picor”, antes de realizar la infiltración.
4. Se debe aspirar para asegurar que no haya alguna estructura vascular comprometida, ya que esto aumenta la toxicidad del anestésico.
5. Se debe monitorizar los signos del paciente al igual que contar con recursos para el manejo de cuadros de hipersensibilidad o anafilaxia.
6. Prestar atención al momento de la punción ya que, si aparece un dolor intenso e irradiado, es por que se ha lesionado una terminal nerviosa y en este caso se tendría que retirar un poco la infiltración y continuar en otra zona.

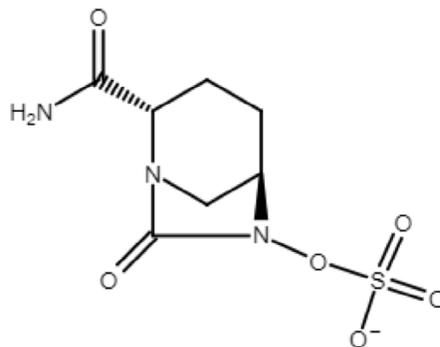
BLOQUEOS DIGITALES

Estos bloqueos proporcionan anestesia en su totalidad, lo cual es beneficioso en heridas de dedos u ortijos, drenaje de paroniquia, extirpación o reparación de dedos o de la uña del primer ortejo y reducción por fracturas o luxaciones (5).

MANO

Los nervios digitales son terminaciones de los nervios mediano y cubital y estos se dividen en la palma distal en dos ramas terminales. Viajan junto con las arterias digitales justo a los lados de la vaina sinovial. Tienen ramas las cuales dan sensibilidad a la región dorsal y falange distal (11).

Figura 2 (5)



PROCEDIMIENTO:

El paciente debe tener la mano y la muñeca en pronación, se realiza previa asepsia correspondiente y se introduce la aguja en la superficie dorsal de la porción proximal de la falange y se avanza hacia la superficie palmar, aspiramos para asegurar que no haya compromiso de alguna estructura vascular, se deposita 1cc de solución anestésica y se infiltra 1cc adicional mientras se retira la aguja en dirección posterior hacia la superficie de la piel (Figura 2. 1). Luego, introducimos la aguja en la misma ubicación, pero a través del dorso del dedo hacia lado opuesto y se inyecta 1cc de solución anestésica en el espacio subcutáneo (Figura 2.2). Se repite el proceso inicial de inyección en el lado opuesto del dedo (Figura 2.3). La aplicación del anestésico como ya se mencionó y se visualiza en la figura 2, bloquea ambos nervios digitales dorsal (a) y palmar (b). Al utilizar la secuencia mostrada, la primera infiltración proporciona alivio a las subsiguientes (5).

PIE

Uno de los bloqueos más utilizados es en los orfejos para realizar onicocriptosis también para toma de biopsias ungueales para completar el diagnóstico de alguna dermatosis, inclusive para extirpación o reparación de orfejos.

PROCEDIMIENTO

Cuando el paciente esté en la camilla, se realiza la asepsia adecuada, se infiltran 2cc del anestésico local a cada lado de la base de la falange proximal en la zona dorso medial y dorso lateral del dedo afectado (Figura 3), no debe contener epinefrina o algún otro vasoconstrictor que pudiese comprometer el buen aporte regional (12, 13).

Figura 3 (13)

A. Infiltración zona dorso medial

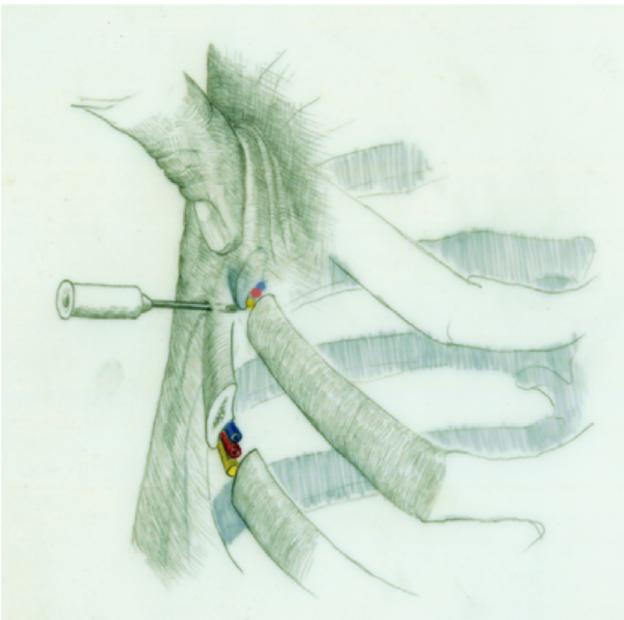
B. Infiltración zona dorso lateral



BLOQUEO DE LOS NERVIOS INTERCOSTALES:

Se realiza para procedimientos menores de la porción inferior del tórax o de la porción alta del abdomen. Se usa sobre todo en el alivio del dolor que producen las fracturas de las costillas.

Figura 4 (5)



PROCEDIMIENTO:

Se infiltra en el punto intermedio entre la línea axilar posterior y las apófisis espinosas, a nivel del ángulo costal posterior (Figura 4). El bloqueo efectivo se consigue al infiltrar uno o dos espacios intercostales arriba y abajo del dermatoma implicado; el nervio intercostal se encuentra por debajo del borde inferior de la costilla, acompaña a la vena y a las arterias intercostales, que están arriba de él.

El paciente debe estar sentado, se realiza previa asepsia del área correspondiente, luego se hace un botón dérmico en el sitio seleccionado y se dirige la aguja número 22 a la porción inferior de la costilla.

En este sitio se aspira; si se obtiene aire, es que se ha penetrado la pleura; si es sangre, la aguja está en un vaso intercostal y se debe modificar la posición; sin aspiraciones obtiene más que vacío, se inyectan 5cc de la solución anestésica (10).

BLOQUEOS DE CARA

El conocimiento de algunos bloqueos tronculares del área facial es de gran utilidad en la mayor parte de los procedimientos de cirugía menor. Dentro de las ventajas que proporciona el bloqueo regional está en que resulta menos dolorosa, el punto de bloqueo se encuentra alejado de las áreas a tratar, hecho importante en heridas contaminadas. También dentro de las ventajas se ahorra tiempo y permite trabajar sobre áreas extensas, con menos riesgo que la anestesia general (4).

Bloqueo del nervio supraorbitario

El nervio frontal es uno de los 3 pertenecientes a ramas terminales del nervio oftálmico (V1). Una de las dos ramas en las que se divide al llegar al borde orbitario superior es la supraorbitaria.

PROCEDIMIENTO:

El paciente se coloca en posición supina. El nervio supraorbitario sale a través del agujero supraorbitario (Figura 5), que se encuentra alineado con la pupila y por arriba del borde superior de la órbita.

El lugar donde se bloquea el nervio es inmediatamente superior a su salida, se crea una vesícula de anestesia en el tejido subcutáneo, justo por arriba de la ceja al nivel de la pupila. Una vez localizado el punto se introduce la aguja en un ángulo de 45° con el bisel en sentido craneal, se depositan 2 a 3 ml de solución anestésica en el espacio subcutáneo y luego se dirige la aguja en dirección interna a través del agujero depositando 1ml adicional en el nervio, se recomienda utilizar una aguja de 25 o 30 G; ya que es una zona sensible y susceptible de sangrado (5, 14).

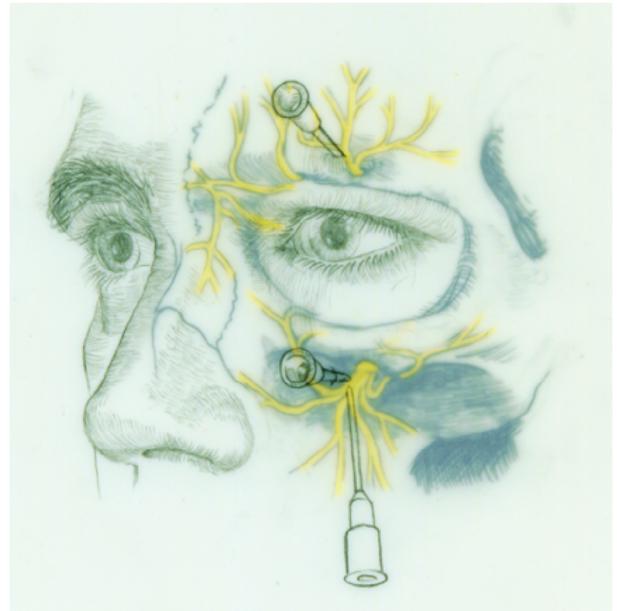
BLOQUEO DEL NERVIO INFRAORBITARIO

El nervio infraorbitario es rama terminal del nervio maxilar (V2). Proporciona anestesia al párpado inferior, porción interna del carrillo, lado ipsilateral de la nariz y labio superior ipsilateral.

PROCEDIMIENTO

El paciente se coloca en decúbito supino. El nervio infraorbitario sale a través del agujero infraorbitario 5 a 10 mm por debajo de la porción media del borde orbitario y justo en dirección craneal (superior) con respecto al canino (diente 6 en el lado derecho y 11 en el lado izquierdo del paciente). La aguja (25-30 G) se orienta en un ángulo de 45° medial y ligeramente hacia arriba (Figura 5); a continuación, se inyecta 1 ml de solución anestésica (5, 14).

Figura 5 (5)



Datos importantes que debemos recordar (4)

- No sobrepasar las dosis máximas recomendadas
- Esperar el tiempo de latencia de 7-15 min.
- Usar vasoconstrictor, si no existe contraindicación
- Preguntar por alergias
- Aspirar la jeringa siempre antes de presionar el émbolo
- Disponer siempre de material y medicación de reanimación cardiopulmonar
- En los bloqueos regionales es imprescindible el conocimiento de la anatomía local
- No aplicar anestesia local en los lactantes menores de 3 meses de edad

CONCLUSIONES

Los bloqueos loco-regionales son técnicas que se pueden aprovechar tanto en la Atención de Primer Nivel como en el Servicio de Emergencias. Se mencionan los bloqueos más comunes en estas áreas, los cuales se pueden utilizar tanto para traumas, escisión de biopsias o tumores benignos, entre otros. Se requiere conocimiento de la anatomía local y una práctica constante para poder aumentar la agilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mitchell M.S. (2018). Capítulo 7: Manejo del dolor agudo y procesos de sedación [Libro electrónico]. Cydulka R.K., & Fitch M.T., & Joing S.A., & Wang V.J., & Cline D.M., & Ma O(Eds.), Manual de Urgencias Médicas de Tintinalli, 8e. McGraw-Hill. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.binasss.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=2441§ionid=199578241>.
2. Catterall W.A & Mackie K (2019). Capítulo 22: Anestésicos locales [Libro electrónico]. Brunton L.L., & Chabner B.A., & Knollmann B.C.(Eds.), Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 13e. McGraw-Hill. Disponible en : <https://accessmedicina-mhmedical-com.binasss.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=2457§ionid=202811174>.
3. Butterworth, J. F. (1990). Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. PubMed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2157353/>.

4. J.M. Arribas Blancoa, N. Rodríguez Pataa, B. Esteve Arrolaby M. Beltrán Martínc. (2001, octubre). Anestesia local y locorregional en cirugía menor. Elsevier, 27. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-13020294>.
5. Dillon D.C., & Gibbs M.A. (2018). Capítulo 36: Anestesia local y regional [Libro electrónico]. Tintinalli J.E., & Stapczynski J, & Ma O, & Yealy D.M., & Meckler G.D., & Cline D.M.(Eds.), Tintinalli. Medicina de urgencias, 8e. McGraw-Hill. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.binasss.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=2329§ionid=187779485>.
6. Chapter 16: Local anesthetics. Butterworth IV J.F., & Mackey D.C., & Wasnick J.D.(Eds.), (2018). Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6e. McGraw-Hill. Disponible en: <https://accessmedicine-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=2444§ionid=193558685>.
7. Blanco, J.M. & Pata, N. & Castelló, Jose & Marrodán, B. (2003). Uso de anestésicos tópico. FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria. DOI: 10.189-199. 10.1016/S1134-2072(03)75858-7.
8. P. García Bermejo, M. L. Tarrasó Gómez y J. L. Ruiz López. (2019). Módulo 2: Tratamiento del dolor, Tema 6: Técnicas analgésicas I [Libro electrónico]. Editorial Médica Panamericana. Disponible en: http://aula.campuspanamericana.com/_Cursos/Curso01254/Temario/M2T6/M2T6-Texto.pdf.
9. Martínez Dubois S (2012). Capítulo 8: Anestesia quirúrgica. Martínez Dubois S(Ed.), Cirugía bases del conocimiento quirúrgico y apoyo en trauma, 5e. McGraw-Hill. <https://accessmedicina-mhmedical-com.binasss.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=1466§ionid=101739584>.
10. Capítulo 14: Anestesia [Libro electrónico]. García A. Archundia (Ed.), (2017). Cirugía 1. Educación quirúrgica, 6e. McGraw-Hill. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.binasss.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=2194§ionid=167842746>.
11. Dr. Jorge Raúl Carrillo-Córdova, Dra. Sandra Ruiz-Beltrán, Dra. Hazel Bracho-Olvera, Dr. Yusef Jiménez-Murat, Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper, Cap. Nav. Juan Alberto Díaz Ponce-Medrano, Dr. Luis Daniel Carrillo-Córdova. (2017). Anestesia regional de miembro superior en cirugía plástica reconstructiva. Revista mexicana de anestesiología, 40, 38-46. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma171f.pd>
12. Arias L (2015). Patología ungueal. Saúl A(Ed.), Saúl. Lecciones de dermatología, 16e. McGraw-Hill. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.binasss.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=1537§ionid=99046542>
13. Sergi Sánchez Hernández,A; Enrique Giralt de Veciana. (2020). Bloqueo digital anestésico con técnica v versus técnica h en onicocriptosis infectadas del primer dedo del pie. Revista ibero-americana de podología, 190-195. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/343972806_Bloqueo_digital_anestésico_con_técnica_V_versus_técnica_H_en_onicocriptosis_infectadas_del_primer_dedo_del_pie_Eficacia_Técnica_en_V
14. S.Santos LasasaaM.L.Cuadrado PérezbA.L.Guerrero PeralcM.Huerta VillanuevadJ.Porta-EtessambP.Pozo-RosicheJ.A.Parejaf. (2017). Guía consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. Sociedad Española de Neurocirugía, 32, 316-330. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021348531630076>
15. Capítulo 46: Anestesia para pacientes quirúrgicos [Libro electrónico]. Nizamuddin J, & O'Connor M (2020). Anestesia para pacientes quirúrgicos. Brunicardi F, & Andersen D.K., & Billiar T.R., & Dunn D.L., & Kao L.S., & Hunter J.G., & Matthews J.B., & Pollock R.E.(Eds.), Schwartz. Principios de Cirugía, 11e. McGraw-Hill. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.binasss.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=2958§ionid=252373240>

GENERALIDADES Y TRATAMIENTOS EMERGENTES EN LA BETA-TALASEMIA OVERVIEW AND NEW TREATMENTS IN BETA-THALASSEMIA

Guido Jose Angulo ¹ Rebecca Koss Hernández ² José Manuel Monge Ortiz ³

1. Médico general Hospital CIMA San José Costa Rica

2 y 3 Médico General trabajador independiente, San José Costa Rica

Contactos: guidono123@gmail.com rebecakoss@gmail.com mongeortiz@gmail.com

RESUMEN

La beta-talasemia es un trastorno congénito causado generalmente por mutaciones puntuales en el gen que codifica para la síntesis de cadenas beta de la globina, lo que produce un fenómeno de eritropoyesis ineficaz y reducción de la vida media de los eritrocitos en las formas más severas. Dentro de la clasificación se engloban formas de talasemia de diversos comportamientos clínicos, desde formas severas hasta formas asintomáticas. Las complicaciones de las talasemias muchas veces se asocian al tratamiento crónico de la misma. El tratamiento actual conlleva transfusiones sanguíneas a repetición, entre otros. El desarrollo de nuevas terapias dirigidas mitiga los efectos adversos asociados a las transfusiones, además de intervenir directamente en la parte genética.

Palabras clave: talasemia; hemoglobinas; terapia genética; transfusión sanguínea; quelantes del hierro.

ABSTRACT

Beta-thalassemia is a congenital disorder generally caused by point mutations in the gene that encodes for the synthesis of globin beta chains, which produces an ineffective erythropoiesis phenomenon, and reduces the half-life of erythrocytes in the most severe forms. However, the classification includes forms of thalassemia of various clinical behaviors; from severe forms to asymptomatic forms. Complications are usually associated with the chronic treatment utilized in this disorder, which includes repeated blood transfusions, amongst others. New therapies seek to reduce the adverse effects associated with transfusions, as well as targeting genetic components of the disease.

Keywords: thalassemia; hemoglobins; genetic therapy; blood transfusion; iron chelating agents.

Cómo citar:

Angulo, G., Koss Hernández, R., & Monge Ortiz, J. (2021). Generalidades y tratamientos emergentes en la Beta-Talasemia. *Revista Ciencia Y Salud*, 5(1), Pág. 47-58.

Recibido: 18/nov/2020

Aceptado: 15/ene/2021

Publicado: 15/feb/2021



INTRODUCCIÓN

Las beta-talasemias son un grupo de anemias hereditarias heterogéneas, de herencia autosómica recesiva, caracterizadas por una síntesis de cadena beta-globina reducida o ausente (1). Este grupo de enfermedades presenta una clínica y severidad variable, siendo los pacientes con beta-talasemia mayor, los más afectados. En su condición más severa los sujetos presentan anemia y expansión de la médula ósea. Sin tratamiento, la beta-talasemia conduce a hepatoesplenomegalia, deformidades óseas debido a la expansión de la médula ósea extra medular e insuficiencia cardíaca debido a anemia severa (2).

Desde la primera descripción de las talasemias severas, publicada hace más de 90 años por Cooley y Lee, los avances en el entendimiento de esta enfermedad han sido notables. Dada su prevalencia relativamente elevada, los estudios en la detección y tratamiento de las beta-talasemias han arrojado nuevos entendimientos sobre génesis.

La extensa comprensión de la fisiopatología de estas enfermedades ha permitido un aumento en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con beta-talasemia en las últimas décadas (3).

El objetivo del presente artículo es exponer de manera concreta la patogénesis y clínica de la beta-talasemia, para hacer énfasis en terapias emergentes y adyuvantes al tratamiento actual existente y su posible utilidad en el futuro.

MÉTODOS

Se realizó una revisión exhaustiva de bases de datos de ScienceDirect, Elsevier, PubMed y Access Medicine. Dado que se quieren exponer aquellas terapias emergentes y más novedosas, se restringió la antigüedad de los artículos consultados a no más de cinco años, cuyo énfasis fuese además tratamiento y desarrollo de nuevas terapias. Asimismo, se utilizaron libros de textos especializados en hematología para establecer conceptos básicos.

Se encontraron más de 70 artículos relacionados con el tema, de los cuales se eligieron 15 debido a su enfoque en terapias emergentes y tratamientos a futuro. Así mismo, se consultaron dos textos especializados en hematología en sus más recientes ediciones.

1. EPIDEMIOLOGIA

Junto con la drepanocitosis, las talasemias son las enfermedades monogénicas más comunes a nivel mundial (4). Se estima que de 80 a 90 millones de personas son portadoras de esta enfermedad en todo el mundo (1,5% de la población mundial) (1).

Aunque la epidemiología de las diversas formas clínicas sigue siendo poco conocida, se sabe que la enfermedad es altamente prevalente en el área que se extiende desde África subsahariana, a través de la región mediterránea y Medio Oriente, hacia el subcontinente indio y el sudeste asiático. De esta manera, más del 90% de los pacientes con estos trastornos viven en países de bajos y medianos ingresos (3).

2. ETIOLOGÍA

Los síndromes talasémicos corresponden a un grupo de anemias hemolíticas de tipo hereditarias, causadas por defectos congénitos en la biosíntesis de las cadenas de globina; en esta revisión en particular, se trata de la cadena beta de la hemoglobina (5).

La beta-talasemia se puede subclasificar en tres grupos de acuerdo con el comportamiento clínico y mutaciones presentes:

1. Beta-talasemia mayor o Anemia de Cooley
2. Beta-talasemia intermedia
3. Beta-talasemia menor, portador o rasgo talasémicos beta

3. PATOGÉNESIS

La hemoglobina corresponde a la principal molécula transportadora de oxígeno en sangre compuesta por un tetrámero de dos cadenas de polipéptidos. La hemoglobina adulta (HbA) se compone de dos cadenas alfa y dos cadenas beta. En la beta talasemia sucede una menor síntesis de cadena beta de globina, con la consecuencia de una menor producción de tetrámeros de hemoglobina normales. Las mutaciones en los genes productores de cadenas beta, en lo que respecta a beta-talasemias, se pueden clasificar en dos grupos:

- Mutaciones Beta0: eliminan en su totalidad la producción de cadenas beta.
- Mutaciones Beta+: eliminan de manera parcial o incompleta la producción de cadenas beta.

En la beta-talasemia mayor, la producción de las cadenas beta es ausente en su totalidad. Por lo tanto, no se puede formar el tetrámero normal de hemoglobina y la cantidad de HbA se encuentra profundamente disminuida. Estos pacientes pueden ser homocigotas para la mutación beta0, o poseer una mutación beta0 y una beta+.

En la beta-talasemia intermedia, la producción de cadenas beta se encuentra disminuida pero no completamente ausente. Estos pacientes presentan dos mutaciones beta+. Los síntomas presentes suelen variar de acuerdo con la mutación presente.

La beta-talasemia menor o rasgos talasémicos presentan un gen normal y una mutación beta+. Esto suele ser un hallazgo incidental, aunque puede ser sintomático en algunos pacientes (5).

El aspecto que más repercusiones tiene clínicamente en cuanto a morbimortalidad en estos pacientes es la acumulación de subunidades de cadenas de globina, en este caso, de la cadena alfa. Estas cadenas son inestables en la ausencia de las cadenas beta. Por ende, forman precipitados que propician la generación de radicales reactivos de oxígeno y daño a la membrana de los eritrocitos. Esta anomalía produce hemólisis y alteración en la maduración celular (6).

Debido a la eritropoyesis ineficaz y sobre todo en pacientes no transfundidos apropiadamente, la anemia y la hipoxia regulan a la baja la principal molécula reguladora del balance de hierro -la hepcidina-, de forma que aumenta de forma excesiva la absorción intestinal de hierro, a la vez que ocurre sobrecarga de hierro sistémica (1).

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las repercusiones clínicas o fenotipos son variables, y los pacientes pueden experimentar desde una anemia crónica severa y dependiente de transfusiones, hasta un estado asintomático (en el caso del estado portador). Los síntomas se deben principalmente a tres componentes: eritropoyesis ineficaz, anemia crónica y sobrecarga de hierro (7).

El switch en la síntesis de cadena gamma a cadena beta ocurre desde la vida intrauterina, pero es hasta los 4 - 6 meses de vida extrauterina que el infante depende de la funcionalidad de la hemoglobina del adulto (HbA) (5).

Por ende, los pacientes con beta talasemia mayor usualmente ameritan las primeras intervenciones médicas desde los 6 meses de edad aproximadamente, con requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos para su supervivencia (1).

Los primeros signos clínicos en pacientes con beta-talasemia mayor incluyen falla para progresar, diarrea, irritabilidad, infecciones a repetición y esplenomegalia. Sin embargo, sin el abordaje terapéutico apropiado, las complicaciones de la enfermedad pueden llevar al niño a experimentar: retraso en el crecimiento, palidez, ictericia, visceromegalias, úlceras en miembros inferiores y anomalías esqueléticas por aumento en la eritropoyesis extramedular. Usualmente, estos pacientes presentan una anemia profunda (menor a 3 o 4 g/dL) y son dependientes de transfusión (1,5).

En la beta-talasemia intermedia, los síntomas pueden variar en función de la mutación que se encuentre presente. Estos pueden ir desde anemias leves, trastornos endocrinos (diabetes mellitus) y osteoporosis hasta tumores extramedulares hematopoyéticos, trombosis y carcinomas hepatocelulares, así como anemias profundas como las observadas en beta-talasemia mayor. La diferencia con esta última radica en que usualmente estos pacientes suelen no ser dependientes de transfusión desde tempranas edades y en muchos casos los síntomas se desarrollan entre la tercera y cuarta década de vida (8).

En la beta talasemia menor, los pacientes suelen ser asintomáticos. El signo más común es la anemia, que usualmente es un hallazgo incidental (9).

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicia desde la sospecha clínica. Los síntomas y signos clínicos en las formas de beta talasemia mayor y beta-talasemia intermedia con síntomas importantes (anemia con Hb menor a 3-4 g/dL y sus síntomas asociados) inician antes de los dos años. De esta forma, se debe sospechar esta condición en pacientes en dicho grupo etario con anemia microcítica e hipocrómica severa, visceromegalias e ictericia (1).

El hemograma típicamente muestra anemia severa en rangos menores a 7 g/dL, y un frotis con eritrocitos microcíticos, poiquilocitos, y eritroblastos. (CAO); estos últimos en relación con el grado de anemia. También se puede realizar análisis por electroforesis o cromatografía para detallar la distribución de hemoglobinas en el paciente.



FIGURA 1. Distribución de Hemoglobinas en la electroforesis (1). Gráfico de elaboración por José Manuel Monge Ortiz, autor del artículo, 2020. NOTA: Las siglas B+ corresponden a beta talasemia con ausencia parcial de cadenas beta y B0 ausencia completa de cadenas beta.

Como se observa en la figura 1, en las formas más severas hay ausencia completa de hemoglobina del adulto pues no hay síntesis de cadenas beta y aumento compensatorio en la síntesis de hemoglobina fetal y A2 que no requieren de cadenas beta.

Entonces, ante estos hallazgos en la práctica clínica con niveles aumentados de HbA2 (mayor a 3,5%) se sospecha un trastorno dentro del espectro de beta talasemias (9).

También se puede hacer diagnóstico molecular basado en las mutaciones que ocurren más frecuentemente. En la mayoría de los casos, las beta talasemias ocurren por mutaciones puntuales (5).

Se puede recurrir a técnicas de reacción en polimerasa de cadena o secuenciación del gen para determinar las mutaciones más frecuentes. Sin embargo, el diagnóstico en la práctica clínica habitualmente se realiza con base en las características clínicas, hemograma y electroforesis de hemoglobina (1).

5. MANEJO ACTUAL Y CARGA DE LA ENFERMEDAD

Los pacientes con beta-talasemia mayor o beta talasemia intermedia con síntomas graves requieren terapia de por vida para prevenir y manejar las consecuencias clínicas de la enfermedad; la adherencia estricta al tratamiento es esencial. Uno de los pilares actuales es la terapia con transfusiones, la cual proporciona eritrocitos normales y suprime la eritropoyesis ineficaz. Los pacientes con afectación severa requieren transfusiones de sangre regulares de por vida administradas cada 2 a 5 semanas para mantener los niveles de hemoglobina entre al menos 9,0-10,5 g/dL. El inicio de esta terapia previo a los 2 años de edad permite un crecimiento adecuado y evita la deformación ósea asociada a la expansión medular en la mayoría de pacientes (10).

Actualmente, aproximadamente 100,000 pacientes reciben transfusiones regulares para la beta-talasemia en todo el mundo. Esto resulta en una carga económica y social no solo para el país, sino además un riesgo adicional para el paciente. La sobrecarga de hierro de las transfusiones a largo plazo es una causa importante de morbilidad y es la principal causa de mortalidad en pacientes con beta talasemia mayor. Los depósitos de hierro se dan en el hígado (fibrosis hepática), el corazón (cardiomiopatías e insuficiencia cardíaca) y el sistema endocrino (hipogonadismo, retraso del crecimiento, infertilidad, diabetes, hipotiroidismo). También llevan a la disfunción orgánica de los mismos (2)(11).

Las transfusiones además exponen al paciente a riesgos tales como infecciones (si bien los métodos de cribado actuales son altamente efectivos, el riesgo persiste) y aloinmunización (ocurre en el 10 al 20% de los pacientes con talasemia).

Debido a las múltiples complicaciones de la sobrecarga férrica, el tratamiento con quelantes de hierro se ha vuelto otro pilar importante del manejo en estos pacientes. El uso a largo plazo de estos quelantes mejora las concentraciones de hierro en el hígado y el miocardio; y puede mejorar la función endocrina. Actualmente hay tres de estos fármacos aprobados para el uso en beta talasemia: deferoxamina, deferiprone y deferasirox. El éxito de estos medicamentos no ha sido completo, ya que todavía se presentan problemas de farmacocinética y de seguridad que muchas veces implican un monitoreo estricto (10).

La esplenectomía es un tratamiento usado clásicamente de manera adjunta a las transfusiones y algunos estudios han demostrado mejoras en el crecimiento, la calidad de vida y concentración de hemoglobina para algunos pacientes. Sin embargo, hay cada vez más evidencia de los efectos adversos de este procedimiento (riesgo de trombosis venosa, hipertensión pulmonar e infecciones severas), por lo que actualmente se usa cada vez menos (1)(3).

Actualmente, el trasplante de células madre hematopoyéticas ofrece un enfoque terapéutico potencialmente curativo para pacientes con beta-talasemia. Casi el 90% de los pacientes que se someten a este procedimiento en centros experimentados europeos, sobreviven. Además, la calidad de vida mejora de manera

significativa. Mejoras en el manejo de la enfermedad del injerto versus huésped han permitido el uso de donantes no relacionados y de sangre de cordón umbilical como fuente de células madre hematopoyéticas para pacientes que no tienen un donante compatible (3)(10).

A pesar de ser una gran alternativa en muchos pacientes, el trasplante de células madre hematopoyéticas todavía conlleva ciertos riesgos. El uso de regímenes mieloablativos intensos que no siempre evitan el rechazo del trasplante es una de las principales preocupaciones actuales (9). La mortalidad de este procedimiento se registra entre el 5 y el 10%. Además, es importante recalcar el elevado costo económico que implica tanto el procedimiento como el seguimiento de los pacientes (3).

6. TRATAMIENTOS EMERGENTES

6.1 INDUCCIÓN FARMACOLÓGICA DE LA HEMOGLOBINA FETAL

Pequeñas cantidades de Hb fetal (HbF) persisten en la edad adulta; sin embargo, representan menos del 1% de la Hb total en la mayoría de los adultos. Los niveles de HbF pueden exceder este umbral en algunos pacientes con beta talasemia. Se ha observado que estos individuos con altos niveles de producción de HbF tienen un curso clínico más leve que otros pacientes con esta enfermedad y muchos no requieren transfusiones. Es por esto que una importante rama del manejo se ha enfocado en reactivar la expresión génica del gen de la gamma globulina (abordado posteriormente) y en incrementar la producción de HbF (7).

6.1.1 HIDROXIUREA

La hidroxiurea (HU) es un inhibidor del ciclo celular de la fase S y ha sido probado como clínicamente efectivo en pacientes con anemia de células falciforme. También es beneficioso para algunos pacientes con beta-talasemias intermedias y reduce la necesidad de transfusiones en un subconjunto de individuos con beta-talasemias mayor (7).

La terapia con HU lleva a un aumento de 2 a 9 veces en la expresión del ARN mensajero de la cadena gamma, en pacientes con talasemia. Sin embargo, aumentos en los niveles de HbF no siempre se correlacionaron con aumentos en la Hb total en estudios clínicos.

En estudios más pequeños, la terapia de HU también se asoció con mejoras en la función endocrina, úlceras en las piernas y hematopoyesis extramedular (12).

A pesar de los resultados favorables, este tratamiento se ha asociado a ciertos efectos adversos, incluyendo citopenias, hiperpigmentación, aumento de peso, infecciones oportunistas, azoospermia en aproximadamente el 80% de los hombres (incluso años después de la suspensión del tratamiento) e hipomagnesemia. Por esto que el uso de HU todavía está restringido a pequeños subgrupos de pacientes (talasemia intermedia, talasemia Hb-E o pacientes con esplenectomía) y se requieren estudios más a largo plazo sobre su eficacia (7).

6.1.2 METFORMINA

La metformina es un medicamento aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Estudios preclínicos recientes han demostrado que la metformina induce la expresión de hemoglobina fetal en cultivos de células eritroides primarios y además tiene un efecto aditivo con la hidroxiurea. Actualmente, hay un estudio en fase I con metformina en la enfermedad de células falciformes y en la beta-talasemia no dependiente de transfusiones (NCT02981329) que incluye niños de 12 años y mayores (6).

6.1.3 TALIDOMIDA/LENALIDOMIDA

Los estudios in vitro han demostrado que estos compuestos disminuyen la maduración eritroide, aumentan la proliferación de eritroides inmaduros y regulan la transcripción de genes de globina, lo que resulta en inducción de HbF. Algunos estudios iniciales de la talidomida han demostrado beneficios aumentando la producción de HbF en pacientes con talasemia, aunque el riesgo-beneficio aún necesita establecerse en vista de la toxicidad potencial de estos medicamentos (12).

6.1.4 SIROLIMUS

El sirolimus es otro fármaco con potencial de inducción para la producción de HbF en pacientes con talasemia, ya que también aumenta la expresión de RNAm de la cadena gamma, por lo tanto, lleva a un aumento correspondiente en HbF. El riesgo-beneficio de este medicamento debe ser confirmado en grandes estudios de pacientes (12).

6.1.5 OTROS

Además de los fármacos mencionados previamente, se encuentran bajo investigación drogas como 5-azacitidina, decitabina (hipometilantes) y derivados de ácidos grasos de cadena corta, los cuales han tenido resultados alentadores en ensayos clínicos. Estos agentes inducen HbF por diferentes mecanismos que aún no están bien definidos. Su potencial en el manejo de la beta-talasemia está bajo investigación todavía (13).

6.2 AGENTES MODULADORES DE LA ERITROPOYESIS

Las moléculas GDF11 y GDF15 son parte de la familia de moléculas de crecimiento transformante beta y son parte de la fisiopatología de la eritropoyesis ineficaz (6), aunque con un mecanismo poco claro todavía en modelos de ratones.

Soni menciona que la GDF-11 es una citoquina que bloquea la diferenciación terminal de los glóbulos rojos mediante una amplificación paracrina que produce precipitación de las cadenas alfa. Por ende, empeora la eritropoyesis ineficaz.

Desde hace varios años se estudia la utilidad terapéutica de fármacos que compiten con el ligado que se une al dominio activo de los receptores asociados a estas moléculas de señalización. El objetivo es básicamente mejorar la maduración eritroide. En particular, la literatura menciona el luspatercept y sotatercept.

El estudio más reciente es uno de fase tres, doble ciego, controlado y randomizado, que exploró el porcentaje de reducción en la necesidad de transfusiones al usar luspatercept a una dosis de 1 - 1,25 mg/kg subcutáneos cada 21 días versus un grupo placebo. Mostró que 21.4% de los pacientes en el grupo de luspatercept alcanzó la meta de reducción mayor o igual al 33% de la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos comparado al placebo (4.5% de los pacientes). Episodios de dolor óseo, artralgias, hipertensión e hiperuricemia fueron las razones reportadas en el estudio como justificantes de la interrupción del tratamiento (9).

En otro estudio fase dos, el beneficio de ese fármaco se evidenció también en un grupo de pacientes con talasemia no dependiente de transfusiones, con mejoría en la hemoglobina (6).

El sotatercept también ha mostrado resultados beneficiosos tanto en pacientes dependientes de transfusiones como no dependientes, aunque en estudios fase dos Taher y otros reportaron los resultados de un estudio fase dos en el 2018 que examinó la efectividad del Ruxolitinib -un conocido inhibidor de la vía JAK2-, con el fin de bloquear el eje Eritropoyetina - EPOR - JAK2 - STAT, limitar la proliferación excesiva de progenitores eritroides en bazo, y así disminuir la esplenomegalia propia de la hematopoyesis extramedular en estos pacientes.

Se evidenció una reducción sostenida en el tamaño esplénico en el grupo de pacientes que recibieron el fármaco, que eran dependientes de transfusiones. El propósito principal del medicamento clínicamente es

mejorar la hemoglobina pretransfusional. Su uso también se reporta como seguro, aunque no hay estudios fase tres (3).

6.3 AGENTES MODULADORES DEL METABOLISMO DEL HIERRO

Estos fármacos se basan en el mecanismo de homeostasis de hierro asociado a la hepcidina. La hepcidina es un péptido de síntesis hepática y reactante de fase aguda que regula el balance de hierro al influir en la absorción y exportación de hierro celular (5).

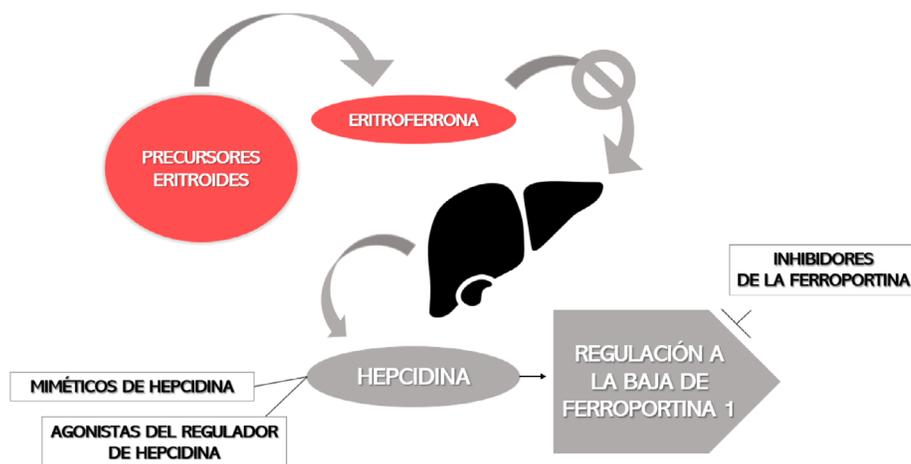


FIGURA 2. Blancos farmacológicos asociados a la hepcidina. Elaboración por José Manuel Monge Ortiz, autor del artículo, 2020.

Como se observa en la figura 2, en las beta talasemias ocurre una supresión de la síntesis de hepcidina a nivel hepático por el aumento de eritroferrona eritroide. Esto produce un aumento de la absorción de hierro y por ende riesgo de sobrecarga de hierro sistémica.

Los fármacos en esta clase se encuentran aún en estudios fase I y II y corresponden a: miméticos de la hepcidina, agonistas del receptor Tmprss6 (regulador de hepcidina), e inhibidores de la ferroportina (6).

Los miméticos también son descritos en la literatura como mini hepcidinas. Son péptidos que inducen efectos similares a la hepcidina de forma que disminuyen el hierro sérico y la sobrecarga férrica sistémica. De momento, la hepcidina humana sintética LJPC-401 se evaluó en un estudio fase I mostrando efectos prometedores (14).

En estudios pre clínicos, el inhibidor oral de la ferroportina VIT-2763 demostró adecuada biodisponibilidad y capacidad in vitro para inhibir el movimiento de hierro celular de forma comparable con la hepcidina (15).

En el 2019, se inició un estudio fase I en sujetos sanos para evaluar la eficacia, farmacocinética, y farmacodinamia del medicamento en dosis única y múltiples (14).

Asimismo, en junio del 2019, se inició un ensayo clínico que pretende estudiar la efectividad y seguridad de la apo- transferrina humana en un total de doce pacientes con beta talasemia intermedia. Los detalles pueden consultarse en la dirección electrónica clinicaltrials.gov.

Se postula que la apo transferrina puede disminuir los niveles lábiles de hierro sérico, normalizar la vida media de los glóbulos rojos y mejorar la producción de hemoglobina en estos pacientes (14).

5. TERAPIA Y MANIPULACIÓN GÉNICA

La era de la secuenciación del genoma y la comprensión del cluster del gen de la beta globina, y su estricta regulación, ha proporcionado nuevas opciones para el tratamiento de pacientes con talasemia. Actualmente, se ha logrado comprender el switch en la producción de gamma a beta globina, así como los factores de transcripción involucrados en este proceso (12).

El objetivo de la terapia génica para el tratamiento de la beta talasemia es lograr la introducción estable de genes de globina funcionales en las propias células madre hematopoyéticas del paciente (HSC por sus siglas en inglés) para corregir la eritropoyesis ineficaz y la anemia hemolítica, obviando así la necesidad de transfusiones. Este método puede ofrecer la cura a aquellos que no pueden someterse a un trasplante alogénico o que carecen de un donante compatible (16).

Actualmente, los enfoques de terapia génica se pueden dividir en dos grupos amplios: 1. Adición de genes, y 2. Edición de genes.

5.1 ADICIÓN GÉNICA

Este proceso implica la inserción de un vector lentiviral/retroviral que contiene todo el aparato regulador y los genes productores de cadenas beta o gamma, en células madre humanas autólogas de manera in vitro, y posteriormente la infusión de estas células madre modificadas de vuelta al paciente (en conjunto con mieloablación). A pesar de que es conceptualmente fácil, el campo ha avanzado tecnológicamente solo recientemente, pues ahora se pueden producir a gran escala los vectores (empaquetados con todos los genes de beta globina) y con suficiente potencia para modificar un gran número de células madre humanas, y de esta manera lograr proporcionar una respuesta clínica significativa (13).

Para una corrección duradera, las inserciones se realizan en células madre y progenitoras (células CD34 positivas). Los genes productores de globina deben colocarse bajo el control de un promotor eritroide específico, de modo que la transcripción de los genes insertados solo pueda darse en precursores eritroides y no en otros tipos de células como glóbulos blancos o plaquetas. Una vez que una población suficientemente grande de células madre ha sido modificada e infundida de nuevo al paciente, se espera que los progenitores de eritrocitos derivados de estas células madre producirán suficientes cadenas beta (o gamma) para combinarse con cadenas alfa y así reducir el desequilibrio que se presenta en estos pacientes (12).

Este enfoque tiene las ventajas obvias de la falta de complicaciones relacionadas con la histocompatibilidad o la necesidad de agentes inmunosupresores. Además, el uso de un único producto aplicable a todos los pacientes con beta talasemia independientemente de la mutación que presenten es un beneficio adicional. (13).

Los primeros estudios en terapia génica se desarrollaron en los años noventa y principios de los años 2000 en modelos murinos. Sin embargo, no fue hasta el 2006 en Francia que se inició la primera prueba en humanos, por el grupo Cavazzana-Calvo y Leboulch (patrocinado por la compañía Genetix Pharmaceuticals®). El ensayo MSKCC fue el primer ensayo de terapia génica aprobado en los Estados Unidos en 2010, y todos los pacientes demostraron marcadores génicos duraderos y estables. Posteriormente la compañía Blue Bird Bio® (BBB) financió cuatro estudios con el mismo vector, BB305. Estos son el ensayo NorthStar-HGB 204, el HGB 205 y los ensayos HGB 207 y HGB 212, los cuales se encuentran en fase III. La terapia génica para la beta-talasemia dependiente de la transfusión (TIGET-BTHAL) es un ensayo patrocinado por el Instituto Teletón de Genética y Medicina, el cual finalizó en 2019 en Milán. El procedimiento fue bien tolerado y los resultados hasta el momento indican una disminución en las transfusiones y una mejoría en la calidad de vida (17).

5.2 EDICIÓN DE GENES

Nuevas tecnologías genéticas están surgiendo en el laboratorio. Por lo tanto, un conjunto de herramientas de edición del genoma está creando nuevas perspectivas para impactar directamente mutaciones causantes de enfermedad y secuencias reguladoras. Los últimos años han visto avances en la disponibilidad de diferentes nucleasas - Nucleasas de dedo de zinc, Nucleasas efectoras tipo activador de la transcripción y Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas con Intercalado Regular y Nucleasas asociadas a Crispr 9 (Crispr-Cas9 por sus siglas en inglés); todas estas son enzimas nucleasas que pueden cortar el ADN humano en ubicaciones precisas (17).

Como fue descrito anteriormente, pacientes con talasemias que se presentan con niveles elevados de HbF tienen un curso clínico mucho más favorable. La magnitud de la elevación de HbF afecta los síntomas de las hemoglobinopatías en grados variables, pero incluso aumentos moderados pueden ser beneficiosos. Parece ser que niveles de HbF superiores al 20% son suficientes para evitar crisis clínicas (17).

Es por ello que se pueden utilizar estas nuevas técnicas de edición genética para aumentar los niveles de HbF. BCL11a (uno de los factores de transcripción que controla el cambio de HbF a HbA) es un objetivo excelente para los enfoques de edición de genes. Al suprimir BCL11a, se postula que la producción de HbF puede ser desencadenada nuevamente en pacientes con talasemia. Hacer deleciones específicas en el potenciador eritroide de BCL11a es un enfoque prometedor que se está explorando actualmente. Otro método para aumentar la producción de HbF mediante la edición de genes es recrear las mutaciones vistas en pacientes con persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (12).

Realizar estas pequeñas ediciones en las células madre de pacientes con talasemia de manera ex-vivo con la herramienta Crispr-Cas9 puede proporcionar un tratamiento más económico en el futuro para mejorar la enfermedad. A pesar de que este método parece prometedor, la introducción de terapias de edición del genoma en la clínica requiere el abordaje de ciertos obstáculos, como la introducción de los agentes de edición dentro de las células hematopoyéticas y la posible genotoxicidad (actividad enzimática fuera del objetivo) (17)(18).

CONCLUSIONES

La beta talasemia es una condición relevante para el conocimiento médico por las extensas complicaciones hematológicas, metabólicas y psicológicas que tienen en los pacientes. El impacto también se extiende al sistema de salud, el cual debe ser capaz de proveer los suministros e intervenciones médicas oportunamente, por lo que la investigación en nuevas terapias permite hacer un replanteamiento de la forma en que tradicionalmente se han manejado estos pacientes.

El implemento de terapias menos cruentas con menos efectos adversos y con mayor especificidad augura un mejor futuro para los pacientes con esta enfermedad, dados los muchos efectos adversos y complicaciones del tratamiento actual. Las limitaciones en este campo recaen sobre el pobre conocimiento de algunos mecanismos moleculares, así como de la ineficacia de estos tratamientos in vivo. Por el momento, aquellas terapias centradas en reducir los efectos adversos por sobrecarga de hierro son estándar. Por ahora, las terapias cuyo objetivo es aumentar la producción de hemoglobina fetal mediante fármacos o modificación genética muestran resultados promisorios. Sin embargo, es necesaria la investigación continua y la actualización de conocimientos de manera periódica para tener un panorama claro a la hora de abordar un paciente con esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Origa R. β -Thalassemia. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2016 [Citado 27/06/2020];19(6):609-619. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.173>
2. Shah F, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusions in β -thalassemia. *Blood Reviews* [Internet]. 2019 [Citado 27/06/2020]; 37:100588. <https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3181cd68ed>.
3. Cappellini M, Porter J, Viprakasit V, Taher A. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? *Blood Reviews* [Internet]. 2018 [Citado 27/06/2020];32(4):300-311. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2015.10.001>
4. Taher A, Karakas Z, Cassinerio E, Siritanaratkul N, Kattamis A, Maggio A et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in regularly transfused patients with thalassemia: results from a phase 2a study. *Blood* [Internet]. 2018 [Citado 29/06/2020];131(2):263-265. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-790121>
5. Hoffman R, Benz E, Silberstein L, Heslop H, Weitz J, Anastasi J et al. *Hematology*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
6. Khandros E, Kwiatkowski J. Beta Thalassemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* [Internet] 2019 [Citado 28/06/2020];33(3):339-353. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.01.003>
7. de Dreuzy E, Bhukhai K, Leboulch P, Payen E. Current and future alternative therapies for beta-thalassemia major. *Biomedical Journal* [Internet]. 2016 [Citado 25/06/2020];39(1):24-38. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bj.2015.10.001>
8. Salah, Naouel Ben, et al. Revisiting Beta Thalassemia Intermedia: Past, Present, and Future Prospects. *Hematology* [Internet]. 2017 [Citado 1/08/2020];22(20):607-616. <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1333246>
9. Hoffbrand A, Steensma, P. *Essential Hematology*. Philadelphia, PA: Wiley Blackwell, 2019.
10. Cappellini M, Viprakasit V, Taher A, Georgiev P, Kuo K, Coates T et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *New England Journal of Medicine*. [Internet] 2020 [Citado 29/06/2020] ;382(13):1219-1231. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910182>
11. Betts, Marissa, et al. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *Clinical Therapeutics* [Internet]. 2020 [Citado 29/06/2020]; 42(2):322-337. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.12.003>
12. Soni S. Novel and innovative approaches for treatment of β -thalassemia. *Pediatric Hematology Oncology Journal* [Internet]. 2017 [Citado 29/06/2020];2(4):121-126. <https://doi.org/10.1016/j.phoj.2017.11.153>
13. El-Beshlawy, Amal, and Mona El-Ghamrawy. Recent Trends in Treatment of Thalassemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* [Internet]. 2019 [Citado 29/06/2020]; 79:53-59. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2019.01.006>

14. Thein S. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* [Internet]. 2018 [Citado 29/06/2020]; 70:54-65. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bcmd.2017.06.001>
15. Richard F, Lier J, Roubert B, Haboubi T, Göhring U, Dürrenberger F. Oral ferroportin inhibitor VIT-2763: First-in-human, phase 1 study in healthy volunteers. *American Journal of Hematology* [Internet]. 2019 [Citado 29/06/2020];95(1):68-77. <https://dx.doi.org/10.1002%2Fajh.25670>
16. Karponi G, Zogas N. Gene Therapy for Beta-Thalassemia: Updated Perspectives. *The Application of Clinical Genetics* [Internet]. 2019 [Citado 29/06/2020]; 12:167-180. <https://dx.doi.org/10.2147%2FTACG.S178546>
17. Boulad, Farid, et al. Gene Therapy and Genome Editing.” *Hematology/Oncology Clinics of North America* [Internet]. 2018 [Citado 29/06/2020]; 32(2):329-342. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.11.007>
18. Wienert, Beeke, et al. Wake-up Sleepy Gene: Reactivating Fetal Globin for β -Hemoglobinopathies. *Trends in Genetics* [Internet]. 2018 [Citado 29/06/2020]; 34(12): 927-940. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.09.004>

ACTUALIZACIÓN EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HIPERHIDROSIS LOCALIZADA PRIMARIA

UPDATE ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PRIMARY FOCALIZED HYPERHIDROSIS

Juliana Salazar Mayorga¹ Guido Angulo Ureña² Alberto Quesada Pacheco³

1 y 3 Médico general. Trabajador independiente, San José Costa Rica.

2 Médico general. Hospital CIMA, San José. Costa Rica.

Contacto: Julianasm93@gmail.com guidono123@gmail.com betoqp@gmail.com

RESUMEN

La hiperhidrosis localizada primaria es una condición dermatológica caracterizada por una producción excesiva de sudor que supera las necesidades termoreguladoras, afectando zonas localizadas como palmas, plantas, axilas o región craneofacial. Su etiología sigue siendo incierta, aunque la evidencia sugiere un componente genético importante. El diagnóstico requiere de una historia clínica exhaustiva que permita descartar causas secundarias y farmacológicas. Algunas pruebas cualitativas y cuantitativas pueden ser de utilidad en el diagnóstico. Dada la importante afectación en la calidad de vida de los pacientes, existen diferentes opciones terapéuticas disponibles desde agentes tópicos y dispositivos médicos, hasta terapias sistémicas e intervenciones quirúrgicas. Estos varían mucho en cuanto a efectividad, seguridad, tolerabilidad y costo, por lo que se debe individualizar la terapia, tomando en consideración la afectación en la calidad de vida, la localización de la enfermedad, las contraindicaciones y las posibles complicaciones.

Palabras clave: Hiperhidrosis, sudoración, cloruro de aluminio, toxinas botulínicas, iontoforesis, simpatectomía.

Cómo citar:

Salazar Mayorga, J., Angulo Ureña, G., & Quesada Pacheco, A. (2021). Actualización en diagnóstico y tratamiento de hiperhidrosis localizada primaria. *Revista Ciencia Y Salud*, 5(1), Pág. 59-68.

Recibido: 16/dic/2020

Aceptado: 18/ene/2021

Publicado: 15/feb/2021

ABSTRACT

Primary or focal hyperhidrosis is a dermatologic condition characterized by excessive sweat production surpassing the thermoregulation needs, affecting focal zones like palms, soles, axillae, or craneofacial region. Its etiology remains uncertain, although evidence suggests there is an important genetic component. The diagnosis requires an exhaustive clinical history that allows the clinician to rule out secondary and pharmacological causes. Some qualitative and quantitative tests may be useful in the diagnosis. Given the important impact on patient's life quality, there are different therapeutical options available; from topical agents and medical devices, to systemic therapies and surgical procedures. These vary a lot in terms of effectiveness, safety, tolerability, and cost, and thus therapy choice must be individualized, taking into account the quality of life affected, the location of the disease, contraindications, and possible complications.

Keywords: Hyperhidrosis, sweating, aluminum chloride, botulinum toxins, iontophoresis, sympathectomy.



INTRODUCCIÓN

La hiperhidrosis es una condición dermatológica caracterizada por sudoración excesiva en cantidades superiores a las necesarias fisiológicamente para la termorregulación. Puede clasificarse según su etiología en primaria o secundaria, esta última originada por trastornos neurológicos, endocrinos, infecciosos, tumorales o por algunos fármacos. También puede clasificarse en función de su localización en generalizada o localizada.

La hiperhidrosis localizada puede ser primaria, la cual se manifiesta a nivel axilar, palmar, plantar o craneofacial; o secundaria que en general es asimétrica y de origen neurológico. La hiperhidrosis suele ser incontrolable y puede conllevar a trastornos físicos como infecciones cutáneas o psicológicos como depresión o ansiedad y a una importante afectación en la calidad de vida, por lo que el criterio más importante para decidir el tipo de terapia consiste en la afectación individual de cada paciente en su calidad de vida. Las opciones terapéuticas varían de acuerdo con su localización focal o generalizada e incluye desde la terapia tópica u oral, hasta el manejo quirúrgico.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica extensiva en las bases de datos de PubMed y ScienceDirect, eligiendo bibliografía acorde con el tema. Se dio un énfasis en artículos más actualizados y aquellos enfocados en tratamientos emergentes. Se eligieron 14 artículos en total con este fin. No existen conflictos de interés a declarar.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios de prevalencia de la enfermedad varían ampliamente según la población y los métodos de estudio, la mayoría han analizado a una porción limitada de la población por lo que sus conclusiones no pueden generalizarse. La prevalencia poblacional más citada estima un 2.8% de acuerdo con una encuesta estadounidense realizada en el 2004 en 150.000 hogares, sin embargo, esta encuesta no contemplaba el sitio de sudoración excesiva (1).

Una encuesta del 2016 sugirió que aproximadamente el 4,8% de la población estadounidense o 15,3 millones de personas tienen hiperhidrosis, sin embargo, se especula que esta es una subestimación ya que esta prevalencia está muy por debajo de lo reportado en otras poblaciones.

Algunos factores culturales y sociales pueden afectar la percepción o disposición de los pacientes para reportar la sudoración anormal, y en aquellos con síntomas leves resulta menos probable que notifiquen los síntomas en comparación con casos severos.

Una revisión de 2011 de Nawrocki, et. al indicó que el 93% de los pacientes con hiperhidrosis presentan hiperhidrosis primaria localizada (2).

En un estudio retrospectivo en Brasil se analizaron las diferentes presentaciones de hiperhidrosis en 1278 pacientes que acudieron a una clínica especializada durante un período de 7 años, y se concluyó que la hiperhidrosis se manifiesta con frecuencia en más de un sitio, siendo la localización palmar la principal queja de los pacientes. Cuando se presentan dos sitios de sudoración la combinación más frecuente es palmar + axilar y cuando hay tres sitios de sudoración la combinación más frecuente es palmar + plantar + axilar (3).

Tanto los hombres como las mujeres se ven afectados por igual, aunque las mujeres buscan tratamiento con mayor frecuencia que los hombres.

El inicio de la hiperhidrosis primaria es más común entre los 14 y los 25 años. Cuando se manifiesta en pre-

púberes generalmente es palmar o plantar (88.9%), con presentaciones a nivel axilar (15.5%) o facial (6.6%) menos comunes. El inicio pospuberal se asocia más frecuentemente con una distribución axilar (4).

Según Henning, et. al existen antecedentes familiares positivos en 35-56% de los casos de hiperhidrosis primaria y la herencia parece ser autosómica dominante. Los individuos con fenotipos palmoplantares y antecedentes familiares positivos suelen tener una edad de inicio más temprana. Se han encontrado dos locus para hiperhidrosis en los cromosomas 2q31.1 y 14q11.2-q13, sin embargo, la evidencia es heterogénea y limitada y parece ser que la hiperhidrosis se hereda poligenéticamente (5).

ETIOLOGÍA

La termorregulación involucra la disipación del calor corporal mediante la evaporación del sudor. Existen tres tipos de glándulas sudoríparas: ecrinas, apocrinas y apoecrinas. Las ecrinas son las responsables mayoritariamente de la hiperhidrosis primaria. Estas son particularmente abundantes en palmas, plantas, frente, axilas y mejillas, y son las únicas glándulas presentes en las palmas. Están ausentes en mucosa labial, conducto auditivo externo, lecho ungueal y genitales donde predominan las glándulas apocrinas.

Las glándulas ecrinas producen una secreción fina, hipotónica, transparente e inodora, y la tasa y volumen de producción fluctúa de acuerdo con las necesidades termoreguladoras.

Estas glándulas ecrinas están inervadas por fibras colinérgicas. La acetilcolina, secretada por las terminaciones nerviosas, estimula la producción de sudor.

La tasa de secreción normal de las glándulas sudoríparas ecrinas es de 0.5 a 1 mL/minuto y solo el 5% de ellas secretan sudor en cualquier momento. En la hiperhidrosis grave, la secreción puede exceder los 40 mL/m²/minuto.

La producción de sudor está regulada por estructuras de la corteza cerebral, la región preóptica anterior del hipotálamo y el sistema nervioso simpático. Las fibras nerviosas aferentes llevan señales al hipotálamo a través de la médula espinal lateral y la vía eferente simpática sigue el trayecto desde la corteza cerebral hasta el hipotálamo, luego a la médula, donde las fibras cruzan el bulbo raquídeo y continúan hasta el cuerno lateral de la médula espinal, de ahí pasan a los núcleos intermediolaterales de los ganglios paravertebrales simpáticos y las fibras nerviosas simpáticas tipo C posganglionares estimulan los receptores muscarínicos postsinápticos de la glándula sudorípara ecrina (2).

En una revisión sistemática de Hasmonai sobre la etiología de la hiperhidrosis se determinó que existen posibles diferencias histoanatómicas y fisiológicas, así como posibles disfunciones metabólico-enzimáticas y neurológicas en los pacientes con hiperhidrosis en comparación con personas con transpiración normal. Estas diferencias se pueden clasificar en tres grandes grupos:

- A) Un rasgo genético hereditario identificado en los cromosomas 2 y 14.
- B) Un mayor número y tamaño de células ganglionares y una vaina de mielina más gruesa de los axones involucrados.
- C) Una mayor expresión de subunidades del receptor de acetilcolina en los ganglios simpáticos de sujetos con hiperhidrosis (6).

DIAGNÓSTICO

Las causas de hiperhidrosis secundaria deben ser excluidas antes de poder diagnosticar una hiperhidrosis primaria. En la historia clínica se deben abordar las interrogantes sobre el patrón de sudoración, edad de inicio, factores agravantes, duración, frecuencia, cantidad, distribución, sudoración nocturna, historia familiar y síntomas que orienten hacia una causa secundaria como uso de medicamentos, pérdida de peso, fiebre o linfadenopatías.

El examen físico se debe enfocar en valorar la sudoración excesiva, la cual puede evidenciarse de manera cuantitativa o cualitativa mediante algunas pruebas o cuestionarios diagnósticos (ver anexo 1), Los exámenes de laboratorio usualmente no son necesarios para el diagnóstico de hiperhidrosis primaria localizada, sin embargo pueden ser de utilidad en la hiperhidrosis secundaria (2).

Los criterios diagnósticos específicos para hiperhidrosis primaria localizada incluyen:

- Sudoración excesiva en al menos uno de los siguientes sitios: axilas, palmas, plantas o región craneofacial.
- Duración superior a seis meses.
- Descartar posibles causas secundarias.
- Presentar al menos dos de las siguientes características:
 - o Sudoración bilateral y relativamente simétrica
 - o Edad de aparición por debajo de los 25 años.
 - o Antecedentes familiares positivos por hiperhidrosis focal primaria.
 - o No hipersudoración durante el sueño.
 - o Repercusión sobre las actividades de la vida diaria (7).

Los métodos cuantitativos y cualitativos para examinar la producción de sudor no se realizan comúnmente durante el examen clínico, sin embargo, pueden ayudar a determinar la gravedad de la enfermedad, a orientar el tratamiento y a recopilar datos para la investigación clínica.

La prueba de Minor con almidón y yodo estima una aproximación cualitativa del volumen de sudor producido mediante un mapa de las regiones afectadas por sudoración antes del inicio del tratamiento. Esta se realiza aplicando polvo de maicena y yodo en las superficies afectadas, estos componentes reaccionan con el sudor y producen un sedimento violáceo que identifica las áreas afectadas.

La prueba de ninhidrina implica su reacción con aminoácidos presentes en el sudor produciendo colores vivos que se pueden cuantificar a través de análisis digital.

Las pruebas gravimétricas permiten pesar el sudor producido en un área específica durante un período de tiempo, utilizando papel de filtro previamente pesado.

Existe también la prueba termoreguladora en la cual se aplica rojo de alizarina, almidón de maíz y carbonato de sodio para identificar áreas hiperhidróticas. Posteriormente se coloca al paciente en una cámara calentada, lo que permite diferenciar la sudoración termorreguladora de la hiperhidrótica.

La sudorimetría cuantitativa dinámica mide la sudoración a través del tiempo mediante una cámara colocada en la superficie de la piel por la que se transmite gas seco.

El medidor de humedad electrónico se utiliza para detectar la evaporación de la humedad de la piel directamente.

Por otro lado, dentro de los métodos cualitativos para valorar la hiperhidrosis, existe la Escala de severidad de la hiperhidrosis (HDSS), que es un cuestionario por medio del cual los pacientes clasifican la afectación del sudor en sus actividades cotidianas mediante una escala de 4 grados. Un puntaje 3-4 indica enfermedad severa, 2 indica enfermedad moderada y 1 indica ausencia de hiperhidrosis. Esta escala también permite valorar el éxito del tratamiento definido por un cambio en el puntaje de 4 o 3 a 2 o 1, cada punto ha demostrado una correlación de un 50% de reducción en la sudoración.

Otro cuestionario utilizado en la práctica clínica es el Cuestionario de impacto de la hiperhidrosis, que consiste en 41 ítems basales y 10 ítems para el seguimiento y permite valorar tanto el impacto en la vida cotidiana como la eficacia del tratamiento.

El Índice de calidad de vida en dermatología (Dermatology Life Quality Index, DLQI) es otra herramienta utilizada en varias condiciones dermatológicas que permite valorar tanto el efecto como la mejoría de la calidad de vida de los pacientes (2).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Para el diagnóstico diferencial de hiperhidrosis primaria localizada, siempre es importante considerar y descartar todas las posibles causas de hiperhidrosis secundaria.

La mayoría de las veces la hiperhidrosis secundaria suele presentarse de forma generalizada, la cual ocurre tanto en sueño como en vigilia y puede ser causada por condiciones fisiológicas como calor excesivo, fiebre, embarazo o menopausia. Las causas patológicas incluyen malignidad (linfoma, trastornos mieloproliferativos), infecciones (viral, bacteriana, tuberculosis, malaria, VIH), trastornos metabólicos o endocrinológicos (diabetes, hipertiroidismo, feocromocitoma, acromegalia, hiperpituitarismo o síndrome carcinoide), enfermedad cardiovascular (endocarditis, falla cardíaca congestiva), o enfermedades neurológicas (ictus o Parkinson), trastornos psiquiátricos entre otros (2).

Algunas drogas que podrían asociarse a hiperhidrosis secundaria generalizada son: antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, agonistas colinérgicos, agentes hipoglucemiantes, moduladores selectivos de receptores de estrógenos, triptanes, antipiréticos, AINES, antieméticos, alcohol, cocaína, heroína, entre otros (8). La hiperhidrosis secundaria localizada puede ser simétrica asociada a hiperhidrosis compensatoria por la simpatectomía o sudoración gustatoria que cuando es fisiológica se asocia a comidas calientes o picantes, pero puede ser patológica posterior a simpatectomía, paroiectomía o postinfección por herpes zóster. Cuando se trata de hiperhidrosis secundaria localizada asimétrica se puede deber a lesiones o tumores neurológicos como nevus ecrino o síndrome de Frey (2).

TRATAMIENTO

Dependiendo de la localización de la hiperhidrosis, existen diferentes opciones terapéuticas. El tratamiento debe ser individualizado considerando las contraindicaciones y la posibilidad de falla terapéutica (9). Las opciones de tratamiento incluyen agentes tópicos, orales, inyectables, así como dispositivos médicos y opciones quirúrgicas que varían mucho en cuanto a efectividad, seguridad, tolerabilidad y costo (10).

TERAPIA TÓPICA

Antitranspirantes tópicos:

El tratamiento de primera línea para la hiperhidrosis focal primaria, independientemente de la gravedad es el cloruro de aluminio tópico (8).

Se utilizan formulaciones de 20% de cloruro de aluminio en alcohol etílico, 6.25% de tetracloruro de aluminio y 12% de cloruro de aluminio en agua carbonatada. Las sales de aluminio provocan obstrucción de las glándulas sudoríparas ecrinas y destrucción de las células secretoras.

Para obtener resultados óptimos, la solución debe ser aplicada durante las noches cada 24-48 horas y debe permanecer en una piel de 6-8 horas antes de lavar. Una vez que se logra la anhidrosis, el intervalo de aplicación debe ser de 1-2 veces por semana.

Cuatro estudios observacionales han demostrado la seguridad y eficacia del cloruro de aluminio para el control de la hiperhidrosis.

A pesar de los resultados satisfactorios, gran cantidad de pacientes experimentan cierto grado de irritación cutánea, especialmente cuando se aplica sobre la piel húmeda al convertirse en ácido clorhídrico, este constituye el principal motivo de interrupción del tratamiento, el cual puede limitarse aplicándose sobre la piel seca, aumentando los intervalos de aplicación o utilizando corticosteroides de baja potencia.

Se ha demostrado que la preaplicación de vaselina mejora la función de barrera y previene los efectos irritantes (10).

Otras sales utilizadas con menos frecuencia incluyen el circonio, vanadio e indio las cuales se cree que funcionan a través del mismo mecanismo (11).

Existen controversias sobre el impacto que tiene la exposición al aluminio y el riesgo de cáncer de mama. Según la Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), el National Cancer Institute (NCI) y algunos estudios, no existe una relación formal entre la utilización de productos cosméticos que contengan sales de aluminio y el cáncer de mama (12).

Anticolinérgicos tópicos:

El glicopirrolato (solución, gel o crema al 0.5-4%) y la oxibutinina tópica al 3% son los agentes anticolinérgicos tópicos más comúnmente utilizados. Sus efectos adversos incluyen: irritación cutánea, prurito, cefalea, mareos, odinofagia, midriasis, boca seca, estreñimiento y nasofaringitis (11).

TERAPIA INYECTABLE

Toxina botulínica Tipo A (BTX A)

Las inyecciones locales intradérmicas con BTX A constituyen un tratamiento eficaz. Estudios multicéntricos aleatorios han demostrado mayor utilidad en hiperhidrosis axilar.

La BTX A provoca una denervación química local previniendo la liberación de acetilcolina. La duración del efecto varía entre individuos y el tratamiento generalmente debe repetirse 1-4 veces al año (9).

La mayoría de estudios han utilizado una de las dos preparaciones de BTX A: onabotulinum (Botox), abobotulinum (Dysport) o incobotulinum (Xeomin) (11). Las primeras dos preparaciones tienen diferentes dosis; 1 unidad de Botox equivale aproximadamente a 3 unidades de Dysport (9).

Toxina botulínica tipo B (BTX B)

El mecanismo de acción de la BTX B es similar al de la BTX A, pero el efecto sobre las motoneuronas alfa sobre el músculo parece ser menor, ya que se requieren dosis 50-100 veces más altas para tratar la distonía cervical.

Sin embargo, se ha demostrado que se puede diluir la BTX B a una concentración baja para que el efecto inhibitorio de 1 U de BTX A corresponda a 1-2 U de BTX B (9).

La duración del efecto con BTX B suele ser más corta (3 meses) en comparación con BTX A, pero con un período de respuesta más corto (5-7 días) (11).

Los efectos no deseados más comunes incluyen el dolor en el sitio de inyección, malestar, irritación, inflamación o hematomas. El dolor es más intenso con BTX B en comparación con BTX A probablemente debido a su pH más ácido.

El dolor es un factor importante que limita la utilidad de la toxina botulínica. Algunos métodos comunes

para el alivio del dolor incluyen: una técnica de inyección adecuada con analgesia local, crioanestesia, anestésicos tópicos, dilución de la toxina en lidocaína, bloqueo de nervios ulnar, mediano y radial (10).

DISPOSITIVOS MÉDICOS

Iontoforesis

La iontoforesis puede ser una alternativa segura y costo-efectiva aprobada por la FDA para el tratamiento la hiperhidrosis palmo-plantar.

Utiliza una corriente galvánica que se transmite a través de la piel intacta sumergida en un medio líquido. El electrodo cargado positivamente repele los hidrogeniones de los ductos ecrinos (11).

El mecanismo de acción exacto aún es incierto, pero algunas hipótesis sugieren la inhibición de la transmisión simpática, la obstrucción de las glándulas sudoríparas mediante depósitos de iones y la alteración del pH local que inhibe a las glándulas sudoríparas (13).

Se utiliza 3-4 veces por semana de 20-30 minutos a una corriente de 15-20 mA y se requieren aproximadamente de 6-15 sesiones para alcanzar la anhidrosis, el efecto permanece de 2-14 semanas y es efectiva en un 80% de los casos.

Algunos estudios sugieren que las modificaciones del medio acuoso con cloruro de aluminio, agentes anticolinérgicos o toxina botulínica, pueden aumentar el efecto anhidrótico. Los efectos adversos más frecuentes incluyen: disconformidad, sequedad, parestesias, eritema o vesiculación de las áreas afectadas (11).

OTROS DISPOSITIVOS MÉDICOS

El ultrasonido, la termólisis por microondas, el láser y la radiofrecuencia pueden considerarse para el tratamiento de hiperhidrosis axilar, sin embargo, se debe considerar su alto costo, y la destrucción potencialmente permanente e irreversible, los datos clínicos aún son limitados y dependen de la experiencia del médico tratante.

La termólisis por microondas (Miradry) ha sido aprobada por la FDA para hiperhidrosis axilar. Esta genera una destrucción de las glándulas ecrinas por rotación de moléculas de agua. Tiene una eficacia del 90% que persiste por más de 12 meses.

La terapia con ultrasonido proporciona bajos niveles de lesión térmica focalizada en las unidades ecrinas con un 80% de reducción de la sudoración y ha sido aprobada por la FDA para procedimientos estéticos de estiramiento de la piel.

La radiofrecuencia fraccional involucra la inserción de microagujas en la piel que emiten energía termal bipolar directamente sobre las glándulas ecrinas con mínimo trauma epidérmico (11).

La eficacia de los tratamientos con láser para la hiperhidrosis primaria es controversial. En varios estudios, se ha utilizado el láser Nd:YAG con parámetros similares a los utilizados para la depilación, logrando una disminución subjetiva de la sudoración. Sin embargo, la falta de estudios clínicos que permitan establecer un protocolo de tratamiento, especialmente en la población pediátrica, ha impedido que sea un tratamiento recomendado (14).

TERAPIA ORAL

Los principales agentes sistémicos usados para tratar la hiperhidrosis focal son los anticolinérgicos, debido

a que inhiben la señalización de acetilcolina a nivel neuroglandular. Entre los medicamentos orales disponibles para el tratamiento de la hiperhidrosis, se cuenta actualmente con agentes anticolinérgicos (oxibutina, glicopirrolato, bromuro de mentatolina) y los agonistas alfa-adrenérgicos (clonidina). La principal limitación de estos medicamentos es la gran frecuencia de efectos secundarios como boca seca, visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento y taquicardia por lo que se prefiere su uso en la hiperhidrosis generalizada (14).

MANEJO QUIRÚRGICO

La cirugía se reserva como última línea de tratamiento, siendo utilizada luego del fracaso con otras intervenciones menos invasivas.

Existen algunas técnicas quirúrgicas locales que han sido utilizadas en el manejo de la hiperhidrosis axilar. Estas técnicas incluyen la escisión radical quirúrgica, liposucción y el curetaje que, aunque inicialmente han demostrado reducir la sudoración axilar, tienen altas tasas de recidiva (8).

La simpatectomía torácica endoscópica se utiliza en casos graves y refractarios al tratamiento. Implica el uso de toracoscopia asistida por video para interrumpir una sección de la cadena ganglionar simpática mediante, transección, ablación, o clampeo de los ganglios torácicos involucrados (T3 o T4), evitando que las señales nerviosas lleguen a las glándulas sudoríparas (10).

Aunque el procedimiento disminuye o elimina de forma permanente la sudoración en el área original, una complicación tardía común es la sudoración compensatoria en otras áreas generalmente abdomen, espalda, región glútea y piernas (8).

CONCLUSIONES

La hiperhidrosis primaria localizada es una enfermedad con gran impacto social y psicológico. Existe una alta prevalencia de antecedentes familiares positivos y se cree que se basa en un mayor número y tamaño de células ganglionares simpáticas y una mayor expresión de subunidades del receptor de acetilcolina en los ganglios simpáticos. Es de especial importancia la historia clínica para poder descartar posibles causas secundarias sistémicas o farmacológicas y definir el cumplimiento de los criterios diagnósticos.

Algunas pruebas de utilidad diagnóstica que permiten valorar de forma cualitativa y cuantitativa la hiperhidrosis son la prueba de Minor (utilizada con mayor frecuencia), prueba de ninhidrina, pruebas gravimétricas y termoreguladoras, así como ciertas escalas como el DLQI o la HDSS, que permiten valorar tanto el efecto de la terapia, como la mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento tópico como los antitranspirantes a base de cloruro de aluminio corresponde a la primera línea de tratamiento. Otras terapias como la toxina botulínica, la iontoforesis, la termólisis por microondas o los tratamientos sistémicos están indicados para casos moderado-severos cuando la terapia tópica es insuficiente o está contraindicada. El manejo quirúrgico mediante la simpatectomía torácica endoscópica se reserva como última línea de tratamiento para casos graves, refractarios a otras terapias, tomando en consideración las posibles complicaciones como la sudoración compensatoria.

ANEXOS

Localised excessive sweating of at least 6 months duration with unknown cause with minimum of 2 of following traits

Bilateral and symmetric sweating

Occurs at least once/week

Impairs daily activities

Age at onset <25 years

Positive family history

Sweating ceases during sleep

Anexo 1. Criterios diagnósticos para hiperhidrosis focal primaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ricchetti-Masterson, Kristen, et al. "Epidemiology of Hyperhidrosis in 2 Population-Based Health Care Databases." *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 78, no. 2, 2018, pp. 358-362., doi:10.1016/j.jaad.2017.10.004.
2. Nawrocki, Shiri, and Jisun Cha. "The Etiology, Diagnosis, and Management of Hyperhidrosis: A Comprehensive Review." *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 81, no. 3, 2019, pp. 657-666., doi:10.1016/j.jaad.2018.12.071.
3. Estevan, Fernanda Alvarenga, et al. "Epidemiologic Analysis of Prevalence of the Hyperhidrosis." *Anais Brasileiros De Dermatologia*, vol. 92, no. 5, 2017, pp. 630-634., doi:10.1590/abd1806-4841.20175551.
4. Moraites, Eleni, et al. "Incidence and Prevalence of Hyperhidrosis." *Dermatologic Clinics*, vol. 32, no. 4, 2014, pp. 457-465., doi:10.1016/j.det.2014.06.006.
5. Henning, M. A., et al. "Genetic Disposition to Primary Hyperhidrosis: a Review of Literature." *Archives of Dermatological Research*, vol. 311, no. 10, 2019, pp. 735-740., doi:10.1007/s00403-019-01966-1.
6. Hashmonai, Moshe, et al. "The Etiology of Primary Hyperhidrosis: A Systematic Review." *Clinical Autonomic Research*, vol. 27, no. 6, 2017, pp. 379-383., doi:10.1007/s10286-017-0456-0.
7. Gonzalez Fernandez, D. and Perez Oliva, N. "Actualización en hiperhidrosis focal primaria". *Med Cutan Iber Lat Am* 2012;40(6):173-180. DOI:10.4464/MD.2012.40.6.5040
8. McConaghy JR, Fosselman D. Hyperhidrosis: Management Options. *Am Fam Physician*. 2018;97(11):729-734.
9. Swartling, Carl. "Hyperhidrosis - an Unknown Widespread 'Silent' Disorder." *Journal of Neurology and Neuromedicine*, vol. 1, no. 4, 2016, pp. 25-33., doi:10.29245/2572.942x/2016/4.1037.
10. Gregoriou, Stamatios, et al. "Management Strategies Of Palmar Hyperhidrosis: Challenges And Solutions." *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 12, 2019, pp. 733-744., doi:10.2147/ccid.s210973.
11. Nawrocki, Shiri, and Jisun Cha. "The Etiology, Diagnosis, and Management of Hyperhidrosis: A Comprehensive Review." *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 81, no. 3, 2019, pp. 669-680., doi:10.1016/j.jaad.2018.11.066.

12. Maillard, H., and P. Dumont. "Hiperhidrosis." EMC - Dermatología, vol. 52, no. 4, 2018, pp. 1-8., doi:10.1016/s1761-2896(18)41449-5.
13. Grabell, Daniel A., and Adelaide A. Hebert. "Current and Emerging Medical Therapies for Primary Hyperhidrosis." Dermatology and Therapy, vol. 7, no. 1, 2016, pp. 25-36., doi:10.1007/s13555-016-0148-z.
14. Halpert, Evelyne, et al. "Hiperhidrosis Axilar Primaria." Revista De La Asociación Colombiana De Dermatología y Cirugía Dermatológica, vol. 25, no. 4, 2017, pp. 294-302., doi:10.29176/2590843x.303.

NEFROLITIASIS: EVALUACIÓN METABÓLICA NEPHROLITHIASIS: METABOLIC EVALUATION

Natalia Sandí Ovares¹ Natalia Salazar Campos² Carolina Mejía Arens³

1, 2 y 3 Médico general, Caja Costarricense del Seguro Social, San José Costa Rica

Contactos: nathalia.sandi1992@gmail.com natykatze@gmail.com carolinamejar17@gmail.com

RESUMEN

La nefrolitiasis es una patología urológica frecuente en la práctica médica, cuya incidencia ha aumentado en los últimos 20 años. Se clasifican principalmente según su composición química, en dos grandes grupos, los formados por calcio (oxalato de calcio y fosfato de calcio) y los no cálcicos (formados por ácido úrico, cistina y estruvita). Se han identificado como principales factores de riesgo para la formación de cálculos, la presencia de hiperparatiroidismo primario, acidosis tubular renal, factores dietarios y ciertos medicamentos. Las nuevas guías de manejo van dirigidas a la prevención, por lo que la evaluación metabólica para determinar el tipo de lito presente, se puede utilizar para guiar las recomendaciones terapéuticas de manejo médico conservador..

Palabras clave: Nefrolitiasis, oxalato de calcio, estruvita, urianálisis.

ABSTRACT

Nephrolithiasis is a very common urologic pathology in medical practice and its incidence has increased in the last 20 years. The main classification is based on chemical composition in two large groups, those formed by calcium (calcium oxalate and calcium phosphate) and those that are not formed by calcium (uric acid, cystine and struvite). Some risk factors associated, to stone formation, are the presence of primary hyperparathyroidism, renal tubular acidosis, dietary factors and certain medications. The new management guidelines are aimed at prevention, so the metabolic evaluation is useful to determine the type of stone present, to guide therapeutic recommendations for conservative medical management.

Keywords: calcium oxalate, struvite, urinalysis, nephrolithiasis.

Cómo citar:

Sandí Ovares, N., Salazar Campos, N., & Mejía Arens, C. (2021). Nefrolitiasis: evaluación metabólica. *Revista Ciencia Y Salud*, 5(1), Pág. 69-79.

Recibido: 15/dic/2020

Aceptado: 25/ene/2021

Publicado: 15/feb/2021



INTRODUCCIÓN

La nefrolitiasis es una de las patologías urológicas que se presenta con mayor frecuencia en la consulta externa y los servicios de emergencias. Tiene una incidencia de un 8.8% en los Estados Unidos, con tendencia al aumento, su fisiopatología se basa en la alteración de la solubilidad de los minerales que induce la cristalización (1, 2, 3).

En los últimos 20 años ha aumentado de forma considerable la incidencia de litiasis renal, la prevalencia de esta patología presenta un patrón geográfico, siendo la población caucásica la que más la presenta; también se encuentra relacionada con el género, se ha identificado que la mayoría de los casos son hombres entre los 40 y 60 años de edad (1, 3, 5, 6). Los cálculos de calcio son los más prevalentes en países desarrollados. Estudios demuestran que la recurrencia a los 5 años tras un primer episodio de litiasis cálcica es de un 50% (6, 7).

El uso de la litotripsia y la cirugía percutánea, como pilares de tratamiento de la nefrolitiasis, inicia en la década de los años ochenta; sin embargo, este tratamiento no logró disminuir la incidencia de la patología, ni mejorar la calidad de vida de los afectados (4).

De modo que el enfoque terapéutico fue redirigido, no a la curación de la enfermedad en sí, sino a la prevención de la formación de litos. El abordaje terapéutico propuesto inicia con definir el tipo de litiasis presente en el paciente, sus factores de riesgo y el riesgo de recurrencia de la enfermedad, para proporcionar una terapéutica individualizada según la fisiopatología de cada caso.

El objetivo principal de este artículo, es realizar una revisión bibliográfica actualizada centrada en el abordaje y estudio metabólico de la nefrolitiasis, que permita determinar el tipo de lito presente, para dirigir una estrategia de terapéutica conservadora individualizada, según el tipo de litiasis.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo cualitativo de revisión bibliográfica de artículos obtenidos de las bases de datos de Pub med, utilizando como descriptores la palabra “nefrolitiasis” AND “oxalato de calcio” AND “manejo médico”. Se seleccionó un total de 16 artículos en idioma inglés y español, publicados entre los años 2014 y 2019, que describen principalmente la fisiopatología, factores de riesgo, y manejo médico de nefrolitiasis. Entre ellos la mayoría corresponde a revisiones sistemáticas. Se excluyen aquellos artículos publicados en los años previos al 2014, los basados en la población adolescente y pediátrica, así como aquellos basados principalmente en el manejo quirúrgico.

EPIDEMIOLOGIA

En los últimos 20 años ha aumentado de forma considerable la incidencia de litiasis renal, siendo la población caucásica la más prevalente; también se encuentra relacionada con el género, se ha identificado que la mayoría de los casos son hombres entre los 40 y 60 años de edad (1, 3, 5, 6). Los cálculos de calcio son los más prevalentes en países desarrollados y la recurrencia a los 5 años tras un primer episodio de litiasis cálcica es de un 50% (6, 7).

FACTORES DE RIESGO

El estudio transversal realizado por Arias R, et. al, describe los principales factores de riesgo asociados a nefrolitiasis en personas con edades entre los 45 y 65 años y determinó que la mayor incidencia se presenta en zonas cálidas, en personas de edad más avanzada, de clases sociales altas, con antecedentes familiares de nefrolitiasis, y comorbilidades como hipertensión arterial y sobrepeso (8).

Según Colditz, et. al, (9) se reportan como principales factores de riesgo, el antecedente heredo familiar de

nefrolitiasis, un índice de masa corporal (IMC) mayor a 35, ser mujer, enfermedad asociadas como diabetes mellitus tipo 2, hiperparatiroidismo primario, acidosis tubular renal, enfermedad de Crohn, gota, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, factores dietéticos como la alta ingesta de oxalatos, de bebidas gaseosas y suplementos de vitamina C. Otros factores asociados son la baja ingesta de líquidos, el consumo frecuente de bebidas azucaradas, y un exceso de proteínas animales (5).

En los pacientes diabéticos, la presencia de un pH urinario bajo se ha asociado a mayor predisposición a formar de cristales de ácido úrico (1).

Los fármacos asociados a la formación de litos son: indinavir, aciclovir, sulfadiazina, metotrexate, triamtereno, diuréticos de asa, inhibidores de la anhidrasa carbónica, quinolonas, aminopenicilinas (9).

No existe evidencia contundente que demuestre que la ingesta de oxalato es un factor que aumenta el riesgo de nefrolitiasis. Respecto a la ingesta de calcio; algunos autores afirman su consumo, sí aumenta el riesgo de litiasis por calcio (1); mientras que otros mencionan que el aumento dietario de este elemento puede disminuir el riesgo, al unirse con oxalato a nivel intestinal, y disminuyendo su absorción (10).

Se ha determinado que el consumo de potasio disminuye la incidencia de formación de litos, ya que una alta ingesta de este elemento propicia su mayor unión con citrato, disminuyendo la precipitación del potasio y formación de litos (1).

En el caso de la hipopotasemia se ha visto que aumenta la absorción de citrato a nivel renal, lo que disminuye su excreción y aumenta la incidencia de litiasis. Mientras que ocurre lo contrario con las proteínas animales, a mayor ingesta, mayor cantidad de ácido úrico, que disminuye el pH urinario aumentando el riesgo de formación de litos de ácido úrico (10).

Como factores dietarios protectores se han asociado, la ingesta de leche, alta ingesta de frutas, fibra y vegetales (1).

FISIOPATOLOGÍA

Existen dos teorías con respecto a la formación de litos: la primera se basa en el descubrimiento en 1973 por Randall, quien sugirió que los depósitos de fosfato de calcio localizados en las papilas renales son la base ideal para la formación de litos de oxalato de calcio en las zonas denominadas placas de Randall, que se localizan en la base de la membrana del asa delgada de Henle, estas se encuentran en mayor cantidad en pacientes diabéticos, hipertensos y con aterosclerosis (10).

La segunda teoría asociada a la formación del litos es que cuando una sal se sobresatura en la orina precipita formando cristales, los cuales se fijan al urotelio y dan paso a la formación de litos (7).

Se ha descrito un orden cronológico en la formación de litos, inicialmente se produce saturación urinaria, posteriormente la supersaturación, la nucleación, el crecimiento de cristales, la agregación y retención de cristales y finalmente la formación del cálculo (7).

Para entender mejor este concepto, es importante tener claro que una sal puede disolverse en una solución hasta encontrar el equilibrio entre su fase acuosa y sólida a un pH y una temperatura determinada, la sobresaturación induce la cristalización, un proceso determinante para la formación de litiasis (2).

Existen inhibidores que impiden la formación de litos, entre estos destacan el citrato que presenta tanto un efecto inhibitorio en el crecimiento del lito como en la agregación de este. De manera similar, el magnesio puede inhibir la formación de litos por mecanismos aún no esclarecidos (10).

Se ha evidenciado que un pH mayor a 6, 7 altera la saturación y promueve la cristalización de fosfato de

calcio, lo cual explica el aumento en la incidencia en pacientes con acidosis tubular renal distal, hiperparatiroidismo primario y en pacientes que se encuentran en tratamiento con inhibidores de la anhidrasa carbónica. Por otra parte, ante la presencia de un pH ácido (<5,5) se produce la saturación de cristales de ácido úrico (7, 10).

TIPOS DE LITOS SEGÚN SU COMPOSICIÓN QUÍMICA

Según la composición de los litos urinarios se clasifican en 2 grandes grupos (11):

- A. Litos compuestos por calcio: son los que se presentan en mayor frecuencia en la práctica clínica y se pueden dividir a su vez en cálculos de oxalato de calcio y fosfato de calcio.
- B. Litos no compuestos por calcio: los cuales a su vez se dividen en tres grupos, cálculos de ácido úrico, cálculos de estruvita (formados por magnesio, amonio y fosfato) y los cálculos de cistina.

Las principales causas y características de los litos renales se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Etiología y características de los tipos de nefrolitiasis (10, 11).

Cálculos de sales de calcio	
Disminución del volumen urinario	Volumen urinario menor a 1L/día aumenta el riesgo de nefrolitiasis
Hipercalciuria	Excreción de calcio mayor a 300mg/dL en hombres y mayor a 250mg/dL en mujeres aumenta el riesgo de nefrolitiasis
Hiperoxaluria	Excreción de más de 40mg/dL de oxalato de calcio (presente en un 10 a 50% de las litiasis de calcio).
Hipocitraturia	Excreción de citrato disminuida (menor a 325mg/dL). Se ha asociado a una incidencia del 20 al 60% de litiasis de calcio.
Hiperuricosuria	Excreción urinaria de ácido úrico mayor a 750mg/dL en mujeres y mayor a 800mg/dL en hombres, disminuye la solubilidad del oxalato de calcio.
Cálculos no asociados a sales de calcio	
Cálculos de ácido úrico (5 a 10% de las litiasis renales)	Su formación se asocia principalmente a la precipitación de cristales de ácido úrico a un pH urinario menor a 5,5 (pH urinario de 5,5 mantiene el equilibrio del ácido úrico y el urato), el otro mecanismo de formación corresponde a la uricosuria, esta aumenta el riesgo de formación de cálculos con una excreción de ácido úrico en orina mayor a 800 mg/día en hombres y mayor a 750 mg/día en mujeres.
Cálculos de fosfato de magnesio y amonio. (estruvita o carbonato de apatita)	Ocurren consecuencia de la proliferación microbiana en asociación a la presencia de infecciones del tracto urinario, obstrucción del tracto de salida urinario, vejiga neurogénica, disfunción del vaciamiento, y catéteres urinarios.

Cálculos de cistina(1 a 2% de las litiasis renales)	Litiasis de origen genético, asociada a un patrón de herencia autosómica recesiva, que ocasiona un defecto en el transportador de aminoácidos expresado en el túbulo proximal renal, lo que ocasiona la formación de cristales hexagonales (hallazgo patognomónico), cuando los niveles de cistatina son mayores a 250 mg/L. También se pueden formar cristales por uso de ampicilina o en pacientes con anemia de fanconi.
---	---

Fuente: Elaboración propia de autoras, basado en el artículo publicado por Pfau A & Knauf F (10, 11).

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Es importante definir que el diagnóstico de nefrolitiasis es clínico: dolor agudo, de tipo cólico en el flanco ipsilateral, que no alivia con cambios de posición, si el dolor es constante se asocia en mayor medida a una obstrucción severa. Esta clínica se puede acompañar de hematuria macroscópica o microscópica, náuseas o vómitos (1).

Dentro de las técnicas de imagen diagnosticadas, destacan las siguientes (6, 7):

- Radiografía de Tórax: constituye la prueba más rápida, y accesible; con una sensibilidad del 45% y una especificidad de 77% en detección de litos formados por calcio.
- Ultrasonido: esta técnica tiene la ventaja de que permite evitar la exposición radiológica innecesaria, se recomienda el ultrasonido en el paciente pediátrico y en mujeres embarazadas con sospecha de nefrolitiasis, tiene una sensibilidad del 61% y una especificidad del 97%; sin embargo, usualmente sobrestima el tamaño del lito en aproximadamente 2 milímetros.
- Tomografía axial computarizada con medio de contraste: es el método Gold Standard para el diagnóstico.
- Resonancia magnética: se recomendada en pacientes embarazadas en el primer trimestre con un ultrasonido dudoso.

EVALUACIÓN METABÓLICA

La Asociación Americana de Urología (AAU) recomienda realizar como parte del abordaje diagnóstico una valoración metabólica, que incluya una orina de 24 horas, con análisis completo de electrolitos, química sanguínea completa y urianálisis, especialmente en pacientes con un primer episodio asociado a factores riesgo, la formación de cálculos recurrentes, pacientes monorrenos, en población pediátrica o adultos jóvenes y la ante la presencia de múltiples litos en un primer episodio (12, 13).

Aportes de cada estudio para el diagnóstico (12, 14):

1. Química Sanguínea: importante para valorar electrolitos, ya que un nivel sérico potasio bajo acompañado de cloruro elevado y pH urinario mayor a 6,5 sugieren la presencia de acidosis tubular renal de tipo 1. Otro electrolito esencial a valorar es el calcio, cuando existen niveles altos o normales altos (≥ 10 mg/dL) se deben valorar los niveles de hormonas paratiroides. Niveles altos de ácido úrico pueden indicar gota, aunque solo un 20 % de los pacientes con gota van a desarrollar cálculos de ácido úrico. Además, se debe valorar la glicemia, y el perfil de lípidos en pacientes obesos debido a la alta prevalencia de la litiasis renal en personas con síndrome metabólico.

2. Urianálisis: es importante determinar el pH urinario, ya que los litos de ácido úrico solo se forman a pH menor o igual a 5,5, mientras que los de fosfato de calcio y estruvita requieren un pH mayor a 7,25. El reporte microscópico puede dar más información sobre la morfología de los cristales (cristales hexagonales

son patognomónicos de los cálculos cistina). La tira reactiva al igual que la microscopia pueden orientar a cerca de datos de infección urinaria, que predisponen a cálculos de estruvita.

3. Orina 24 horas: se deben tomar de 1-2 muestras, cada muestra debe ser recolectada manteniendo una dieta normal y en el reporte se debe incluir los valores del volumen urinario total, pH, calcio, oxalato, ácido úrico, citrato, sodio, potasio y creatinina, datos necesarios para determinar la composición de los litos, y la presencia de inhibidores o promotores de la formación de litios.

Algoritmo diagnóstico de la composición litiásica

Clayman et. al, (14) describen un algoritmo diagnóstico y otro algoritmo terapéutico, de abordaje de la nefrolitiasis, que denominan “Stone tres”, (ver figura 1 y 2).

En el caso de la nefrolitiasis por calcio, la clave es valorar el calcio urinario en el contexto de oxalato de calcio (tipo de cálculo más común) se proponen el siguiente abordaje:

- A. Si existe normocalciuria, se describen solamente tres etiologías posibles (1):
 1. Litiasis por exceso de promotor, son principalmente litos de ácido úrico.
 2. Litiasis por inhibidor insuficiente, se asocia a bajos niveles de citrato.
 3. Litiasis por exceso soluto, se asocia a hiperoxaluria, si la excreción urinaria de oxalato de calcio es mayor a 75 mg/día, se considera primaria y si es menor a 75 mg/día, se deben considerar problemas de absorción o dietéticos.

- B. Si existe hipercalciuria, inicialmente se deben determinar los niveles séricos de calcio, y según estos se procede a clasificar la etiología (14).
 1. Con calcio sérico elevado, se deben valorar los niveles de parathormona (PTH).
 - Si el nivel de PTH se encuentra elevado, se puede considerar una litiasis por hiperparatiroidismo primario.
 - Si el nivel de PTH se encuentra suprimido, se debe considerar sarcoidosis.
 2. Con calcio sérico normal, no se recomienda realizar la prueba de carga de calcio como se hacía anteriormente para distinguir, hipercalciuria renal de hipercalciuria absorbtiva, ya que, sin importar la etiología, el manejo es el mismo. En este tipo pacientes se recomienda realizar una densitometría ósea debido a la alta incidencia de osteoporosis y osteopenia (5).

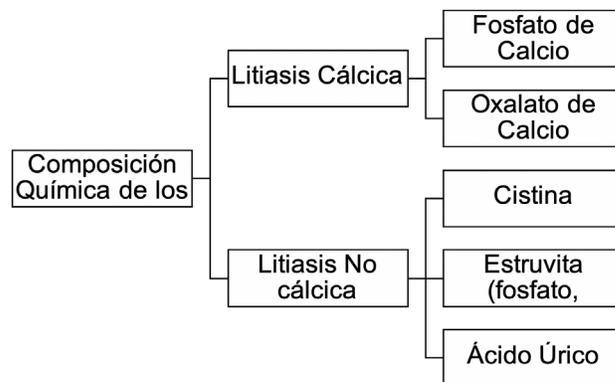


Figura 1. Clasificación según composición química de los litos urinarios (14). Elaboración propia de autoras, basado en Clayman R, et al.

En el caso de la nefrolitiasis no cálctica, existen tres etiologías posibles, y cada una de ellas se asocia a la

formación de un tipo de lito (4, 14):

1. Cálculos de ácido úrico: necesita un pH menor a 5,5 y puede acompañarse de uricosuria.
2. Cálculos de estruvita: necesita un pH mayor a 7,25, se presenta en cuadros de infecciones a repetición por bacterias que tienen la enzima ureasa (Proteus, Klebsiella, Pseudomonas), que alcalinizan la orina y predisponen a la formación de cálculos de magnesio-amonio-fosfato.
3. Cálculos de cistina: necesita un pH menor a 7,0 y niveles de cistina urinaria elevados.

MANEJO MÉDICO

Aumento del volumen urinario: todos los tipos de cálculos se asocian a concentraciones urinarias elevadas de sales específicas por lo que, para disminuir la concentración de sales urinarias, se recomienda un consumo de líquidos que logre alcanzar un volumen urinario mayor a 2.5 L/día (3).

Intervenciones dietéticas: actualmente se recomienda en pacientes con urolitiasis cálcica e hipercalcemia una dieta con consumo diario de 1000-1200 mg/día de calcio (2). Un consumo alto en calcio reduce el riesgo de nefrolitiasis, en comparación con una dieta con un bajo consumo (10). Esto debido a que el consumo alto de calcio disminuye la absorción y excreción del oxalato (14). El sodio por su parte, aumenta la excreción urinaria de calcio, por lo que se recomienda una dieta baja en sodio (3). Otras especificaciones en la dieta se describen más adelante en la sección de manejo según tipo de cálculo urinario (7, 14). Las frutas y vegetales proveen una carga alcalina que aumenta el citrato urinario por lo que se recomienda su consumo para aumentar el aporte de citrato en la dieta, mientras que las proteínas de origen animal aumentan la carga ácida urinaria, disminuyendo el citrato urinario, por lo que se recomienda mantener una dieta baja en proteínas de origen animal (7). Se ha demostrado que el jugo de uva aumenta el riesgo de nefrolitiasis, mientras que el consumo de leche lo disminuye; con respecto al consumo de soda o cafeína no se ha evidenciado que represente un riesgo en la formación de nefrolitiasis, mientras que el alto consumo de vitamina C se asocia a mayor riesgo de nefrolitiasis por oxalato de calcio por lo que no se recomienda un exceso de suplementación con vitamina C (1).

FARMACOTERAPIA:

Los pacientes con litos compuestos por oxalato de calcio deben recibir tratamiento farmacológico de acuerdo con el mecanismo de formación de litos asociado:

- Hiperuricosuria (exceso de promotor): manejo inicial con dieta baja en purinas y proteínas. Si la dieta falla, se agrega alopurinol iniciando con 100 mg /día y se aumenta progresivamente hasta 300 mg/día (14).
- Niveles de citrato bajos (inhibidor bajo): la terapia consiste en una dieta alta en álcali proveniente de frutas y vegetales, la dieta por sí sola tiene un efecto muy leve por lo que se acompaña de fármacos alcalinizantes (15, 16), el fármaco más utilizado es el citrato de potasio, el cual se encuentra en dos formas: tabletas de citrato de potasio (dosis 10-20 mEq dos veces al día) o citrato potasio líquido (30 mEq de dos a tres veces al día), otras opciones terapéuticas son el citrato de sodio o bicarbonato de sodio (5).
- Hiperoxaluria (exceso soluto): su manejo consiste en una dieta baja en oxalatos (espinacas, nueces, papas, chocolate) y un alto consumo de calcio, ya que la hipercalcemia disminuye la absorción y excreción de oxalato. Se recomiendan suplementos de calcio debido a la mala absorción de este en el organismo (14, 16).
- Hipercalcemia: podemos tener pacientes con calcio sérico alto y bajo, por lo tanto:
 - Hipercalcemia: en combinación con niveles séricos de PTH elevada lleva al diagnóstico de hiperparatiroidismo. La causa más común es el adenoma seguido de hiperplasia. El manejo es quirúrgico, una paratiroidectomía (3).

· Normocalcemia: de etiología es variable, puede ser por mayor absorción intestinal o mayor pérdida a nivel renal. Independientemente de la etiología, el manejo es con diuréticos tipo tiazidas, y se prefiere la clortalidona a la hidroclorotizida (3).

· Idiopáticos: pacientes con litiasis cálcica en los que no se ha encontrado ninguna anormalidad metabólica. Estos se manejan empíricamente con diuréticos tiazida y / o citrato de potasio. Estas terapias han demostrado prevenir la recurrencia pesar de su origen metabólico desconocido (5).

Los pacientes con litos no cálcicos deben recibir el tratamiento dependiendo del tipo de lito presente:

· Cálculos de cistina: se debe alcanzar una meta de concentración urinaria de cisteína menor a 250 mg/L, esto se puede lograr con la ingesta de tres a cuatro litros de líquidos diarios, una baja ingesta de sodio y proteínas además de tratamiento farmacológico. Las proteínas de origen animal son ricas en cistina y metionina, esta última es metabolizada en α -cistina y aumenta la excreción urinaria de sodio (4, 7, 15). La solubilidad de cistina aumenta a pH ácido, por lo que son útiles opciones farmacológicas para alcalinizar el pH con citrato de potasio (13). Si hay falla terapéutica, existen opciones como tioles que se unen a la cistina para permitir su solubilidad en agua, en este grupo se encuentran la tiopronina, D-penicilamina y captopril. La tiopronina es el agente preferido debido a su alta eficacia (7).

· Cálculos de estruvita: el objetivo es eliminar las bacterias que contienen la enzima ureasa (Proteus, Enterococcus, Pseudomona, Klebsiella Escherichia coli), por lo que remover los cálculos es esencial para eliminar el nido bacteriano y así evitar la recurrencia. Se recomienda tratamiento antibiótico con cefalosporinas de primera y segunda generación, tanto dos semanas antes, como seis a doce meses después de la remoción quirúrgica de los cálculos, y realizar un control con urocultivo a los tres, seis y doce meses (2, 11, 14)

· En pacientes con alto riesgo de recurrencia o aquellos que no se puedan someter a la extracción quirúrgica de los cálculos se puede recurrir a bloqueadores de ureasa, como el ácido acetohidroxámico (250 mg TID o hasta un máximo de 1,5 g/día); un potente inhibidor de la ureasa, sin embargo, presenta pobre adherencia, ya que presenta efectos adversos severos, tales como flebitis y fenómenos tromboembólicos, por lo que ante la poca tolerabilidad de los pacientes al tratamiento médico, se prefiere el manejo quirúrgico (2, 10).

· Cálculos de ácido úrico: como manejo inicial se propone una dieta baja en purinas y con gran contenido alcalino, desafortunadamente la evidencia de mejoría clínica con dieta es escasa. La clave consiste en mejorar el pH urinario con citrato de potasio, alcanzando una meta de pH entre 6,0 y 6,5 (14,15). El alopurinol no debe ser tratamiento de primera línea debido a que la principal anormalidad metabólica es el pH bajo y no la hiperuricosuria. Si la alcalinización no previene la recurrencia, o hay una excreción urinaria elevada de ácido úrico, el alopurinol sí estaría indicado (7, 15).

Para el seguimiento del tratamiento de todos los tipos de cálculos se recomienda un monitoreo periódico de química sanguínea. La orina de 24 horas se repite en un período de entre seis semanas a cuatro meses después del inicio del tratamiento médico y posteriormente en un intervalo menos frecuente según la evolución del paciente. Los estudios de imágenes se repiten a los 6 meses del inicio del tratamiento y posteriormente, tan pronto como sea necesario, según los resultados de la orina de 24 horas control (14).

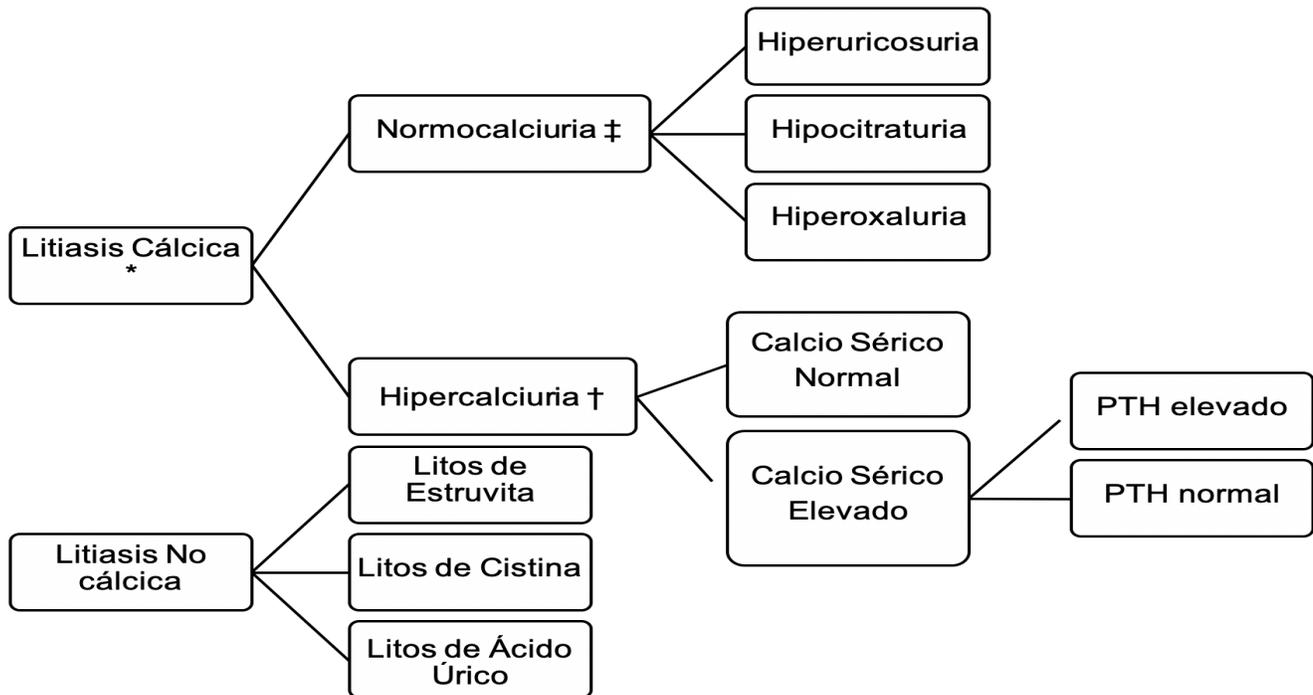


Figura 2. Algoritmo diagnóstico simplificado (14). *Se presume que es oxalato de calcio debido a su frecuencia. ‡ En caso de normocalciuria se busca un exceso de promotor, nivel bajo de inhibidor o exceso de soluto †. Se recomienda realizar densitometría ósea por riesgo osteoporosis. Elaboración propia de autoras, basado en Clayman R, et al.

CONCLUSIONES

La incidencia de la nefrolitiasis ha aumentado en los últimos años, asociada a los cambios en el estilo de vida y dietéticos. Su abordaje mediante cirugía percutánea no ha demostrado disminuir la incidencia de la patología, ni mejorar la calidad de vida, por lo que se describe una nueva estrategia terapéutica, basada en la determinación del mecanismo patológico subyacente.

Se recomienda como parte del abordaje diagnóstico una valoración metabólica, que incluya orina de 24 horas, análisis de electrolitos, química sanguínea completa y urianálisis, especialmente en pacientes con factores riesgo, asociados a alta recurrencia.

Mediante el análisis metabólico se determina el tipo de cálculo presente y se dirige un tratamiento médico preventivo, que ha demostrado efectividad comparada al tratamiento quirúrgico, sin las complicaciones asociadas a éste. Este tratamiento se enfoca según el tipo de cálculo presente, e incluye recomendaciones dietéticas y en algunos casos terapia farmacológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mayans L. Nephrolithiasis. Primary Care: Clinics in Office Practice. [Internet]. 2019; [citado: 20 de febrero 2020]; 46(2), 203-212. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.02.001>
2. Ludwig, W. W., & Matlaga, B. R. Urinary Stone Disease. Medical Clinics of North America, [Internet]. 2018; [citado: 20 de febrero 2020]; 102(2), 265-277. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.10.004>
3. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. World Journal of Urology. [Internet]. 2017; [citado: 20 de febrero 2020]; 35(9): 1301-1320. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>
4. Peña Rodríguez José Carlos. Avances y retos en la fisiopatología y tratamiento de la nefrolitiasis. Acta méd. Grupo Ángeles [revista de Internet]. 2016, [citado: 9 de marzo de 2020]; 14(3):155-161. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032016000300155&lng=es
5. Susaeta R, Benavente D, Marchant F, Gana R. Diagnóstico y manejo de litiasis renales en adultos y niños. Revista Médica Clínica Las Condes. [Internet]. 2018; [citado: 20 de febrero 2020]; 29(2):197-212. Disponible en: [doi: 10.1016/j.rmcl.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2018.03.002).
6. Nicolau C, Salvador R, Artigas J, Manejo diagnóstico de cólico renal. Radiología. [Internet]. 2015; [citado: 20 de febrero 2020]; 57(2): 113-122. Disponible en: [Doi: https://doi.org/10.1016/j.rx.2014.11.003](https://doi.org/10.1016/j.rx.2014.11.003)
7. García-Perdomo, H. A., Solarte, P. B., & España, P. P. Fisiopatología asociada a la formación de cálculos en la vía urinaria. Urología Colombiana, [Internet]. 2016; [citado: 20 de febrero 2020]; 25(2):109-117. Disponible en: [doi:10.1016/j.uroco.2015.12.012](https://doi.org/10.1016/j.uroco.2015.12.012)
8. Arias Vega R, Pérula de Torres L, Jiménez C, Carrasco J, Requena M, Cano R, Silva L. Comorbilidad y factores sociodemográficos asociados a litiasis renal en personas de 40 a 65 años: estudio transversal. Medicina clínica. [Internet]. 2017; [citado: 20 de febrero 2020]; 149(9):383-390. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2017.09.017>
9. Colditz G, Philpott S, Hankinson S. The Impact of the Nurses' Health Study on Population Health: Prevention, Translation, and Control. American Journal Of Public Health, [Internet]. 2016; [citado: 20 de febrero 2020]; 106(9):1540-1545. Disponible en: [doi: 10.2105/ajph.2016.303343](https://doi.org/10.2105/ajph.2016.303343)
10. Pfau A, Knauf F. Update on Nephrolithiasis: Core Curriculum 2016. American Journal Of Kidney Diseases, [Internet]. 2016; [citado: 20 de febrero 2020]; 68(6):973-985. Disponible en: [doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.016](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.05.016)
11. Sorokin I, Pearle M. Medical therapy for nephrolithiasis: State of the art. Asian Journal of Urology. [Internet]. 2018; [citado: 20 de febrero 2020]; 5: 243-55. Disponible en: [doi: 10.1016/j.ajur.2018.08.005](https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.08.005)
12. Goharderakhshan R, NG C, Guerrero C, Loo R. Mp95-15 population management kidney stone care approach improves compliance with the American Urological Association (AUA) recommendations on medical management of kidney stones. Journal Of Urology, [Internet]. 2017; [citado: 20 de febrero 2020]; 197(4S). Disponible en: [doi: 10.1016/j.juro.2017.02.3017](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.02.3017)
13. Tiselius G, Daudon M; Thomas K, Seitz C. Metabolic Work-up of Patients with Urolithiasis: Indications and Diagnostic Algorithm. European Urology Focus. [Internet]. 2017; [citado: 20 de febrero 2020]; 3(1):62-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.03.014>

14. Clayman R, Patel R, Pearle M. "STONE TREES": Metabolic Evaluation and Medical Treatment of the Urolithiasis Patient Made Easy. *Journal of Endourology*, [Internet]. 2018; [citado: 20 de febrero 2020]; 32(5):387-392. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/end.2017.0541>
15. Dion M, Ankawi G, Chew B, Paterson R, Sultan N, Hoddinott P, Razvi, H. CUA guideline on the evaluation and medical management of the kidney stone patient – 2016 update. *Canadian Urological Association Journal*. [Internet]. 2016; [citado: 20 de febrero 2020]; 10(11-12): E347-58. Disponible en: <https://doi.org/10.5489/cuaj.4218>
16. García V, Yanes I, Tejera P, Perez G, Moraleda T. The idiopathic hypercalciuria reviewed. Metabolic abnormality or disease?. *Nefrología*. [Internet]. 2019; [citado: 20 de febrero 2020]; 39(6):592-602. Disponible en: doi: 10.1016/j.nefro.2019.02.011.

SÍNDROME DE TAKOTSUOBO O MIOCARDIOPATÍA POR ESTRÉS. A PROPÓSITO DE UN CASO TAKOTSUBO SYNDROME OR STRESS CARDIOMYOPATHY. ABOUT A CASE

Pedro Pablo Chacón Arce¹

¹ Médico General, Trabajador independiente, San José Costa Rica
Contacto: ppch_10@hotmail.com

RESUMEN

El Síndrome de Takotsubo también llamada miocardiopatía por estrés, síndrome de corazón roto o apical ballooning es un síndrome caracterizado por una disfunción sistólica regional transitoria, apical y una base hipercontráctil del ventrículo izquierdo. Fue descrita por primera vez en Japón en 1990 por Sato y col. su nombre se deriva de tako (pulpo) tsubo (olla) la cual era una trampa que utilizaban los pescadores para capturar pulpos en Japón, lo cual es una imagen similar a la apariencia sistólica del ventrículo izquierdo en la forma mas típica y común de esta patología. Las características clínicas son similares a las presentadas en el infarto agudo de miocardio, sin embargo en el estudio angiográfico no se encuentra evidencia de obstrucción arterial coronaria o ruptura de placa.

En esta ocasión se presenta el caso de una paciente femenina, posmenopáusica, con un cuadro agudo de dolor torácico tipo anginoso posterior a evento emocional estresante, con evidencia de elevación de enzimas cardiacas, EKG sin cambios de isquemia aguda, en el cual se documenta en la angiografía coronaria arterias coronarias normales y ventriculografía con datos característicos de Síndrome de Takotsubo.

Palabras clave: Síndrome de Takotsubo - estrés - transitorio - catecolaminas

Cómo citar:

Chacón, P. (2021). Síndrome de Takotsubo o miocardiopatía por estrés. A propósito de un caso. Revista Ciencia Y Salud, 5(1), Pág. 80-87.

Recibido: 03/mrz/2021

Aceptado: 03/mrz/2021

Publicado: 15/feb/2021

ABSTRACT

Takotsubo cardiomyopathy also called stress cardiomyopathy, broken heart syndrome or apical ballooning is a syndrome characterized by a transient, apical, regional systolic dysfunction and a hypercontractile base of the left ventricle. It was first described in Japan in 1990 by Sato et al. Its name is derived from tako (octopus) tsubo (pot) which was a trap used by fishermen to catch octopuses in Japan, which is an image similar to the systolic appearance of the left ventricle in the most typical and common form of this pathology. The clinical characteristics are similar to those presented in acute myocardial infarction, however, in the angiographic study, no evidence of coronary artery obstruction or plaque rupture was found. This time we present the case of a postmenopausal female patient with an acute picture of anginal chest pain after a stressful emotional event, with evidence of elevated cardiac enzymes, EKG without changes of acute ischemia, which is documented in coronary ventriculography with characteristic data of Takotsubo syndrome.

Keywords: Takotsubo cardiomyopathy - stress transient catecholamines



PRESENTACIÓN DEL CASO:

Paciente femenina 69 años, casada, ama de casa, hipertensa, obesidad grado I, en tratamiento con enalapril 20mg cada día, con antecedente de fallecimiento de familiar hace un mes, la cual ingresa al servicio de emergencias con cuadro agudo de dolor torácico opresivo, irradiado a región cervical izquierda y espalda, intensidad 8/10, asociado a criodiaforesis, PA 144/67, FC 64 lat/min, FR 18 resp/min, SatO₂ 96%, sin datos de insuficiencia cardíaca, en quien se documenta inicialmente EKG sin datos de isquemia aguda, con Troponina I inicial 1720 pg/ml y posterior 5853 pg/ml.

Fue tratado inicialmente como un síndrome coronario agudo sin elevación del ST, KK I. ECO TTE: Hipoquinesia de los segmentos apicales, anterior, inferior, septal y lateral, FE 38%. Dentro de los estudios complementarios destacan TSH 2.64 uUI/ml catecolaminas en orina normales, cortisol 8.0 ug/dl.

Dos días después, la paciente presenta un cuadro agudo de dolor torácico, precordial, opresivo el cual no cede con el tratamiento con nitratos.

Es llevada a angiografía coronaria; evidencia arterias coronarias normales, FE 35% por ventriculografía, con alteración de la contractilidad compatible con miocardiopatía por estrés o síndrome de Takotsubo.

Posteriormente, la paciente evoluciona de manera satisfactoria y es egresada con doble antiagregación plaquetaria y beta bloqueadores con seguimiento en la consulta externa.

Ocho meses después, el ECO TTE control reporta ventrículo izquierdo con función sistólica conservada, FE 56% sin anomalías segmentarias de la contractilidad miocárdica.

DISCUSIÓN:

El Síndrome de Takotsubo o miocardiopatía por estrés desde su primera descripción en 1990 en Japón [1], ha ido en aumento y ha sido reconocida en todo el mundo, actualmente emerge como una forma importante de falla cardíaca aguda y uno de los diagnósticos diferenciales en pacientes con sospecha de IAM [2]. Ocurre aproximadamente en 1-2% de los pacientes que se presentan con sospecha de IAM.

Dentro de los factores de riesgo se incluyen la deficiencia de estrógenos, estrés físico y emocional; y factores genéticos [3]; Song. H., et al, en un estudio realizado en Suecia demostró una clara asociación entre los trastornos relacionados con el estrés clínicamente confirmado y un mayor riesgo posterior de enfermedad cardiovascular [4].

Su frecuencia aumenta en mujeres, de predominio postmenopáusico, y generalmente se produce posterior a un factor estresante ya sea emocional (muerte de familiares o personas cercanas, principalmente si es inesperado, abuso doméstico, confrontaciones, diagnósticos médicos catastróficos o inesperados, problemas financieros, desastres naturales o enfermedades médicas agudas) o físico, los cuales se pueden dividir en cuatro categorías: causas endocrinológicas (tirotoxicosis, feocromocitoma, crisis suprarrenal), causas neurológicas (accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea), inducción a anestesia general y medicamentos (epinefrina, nortriptilina o venlafaxina así como drogas ilícitas como cocaína) [5], además infecciones, fallo respiratorio agudo, post cirugías también han sido descritas; sin embargo también se puede presentar sin ninguna causa desencadenante .



Figura 1.
EKG inicial, en ritmo sinusal sin evidencia de cambios agudos de isquemia

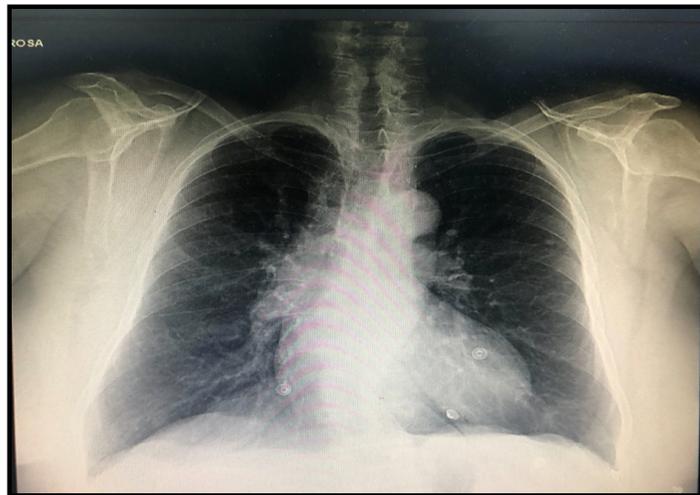


Figura 2.
Radiografía de tórax, cardiomegalia leve, reforzamiento de la trama bronquial

Coupez, E., et al realizó un estudio de revisión de casos donde fueron admitidos pacientes con dolor torácico, se diagnosticó miocardiopatía de Takotsubo sobre la base de los hallazgos del engrosamiento apical y las arterias coronarias normales en el 7,5% de los pacientes. Entre esos pacientes, los desencadenantes asociados a la catecolamina fueron trauma emocional (en el 72.5%), estrés quirúrgico (en el 12.5%), intoxicación adrenergica (en el 7.5%) y tumor productor de catecolaminas (en el 7.5%) [6].

La presentación clínica del síndrome de Takotsubo es similar a la que se presenta en el SCA (SCASEST, SCACEST o angina inestable). Los síntomas más comunes son dolor torácico y disnea [7]. Se presenta un dolor torácico agudo, subesternal, se puede asociar disnea o síncope. Algunos pacientes pueden desarrollar, incluso síntomas de falla cardíaca, taquiarritmias (incluido taquicardia ventricular o fibrilación ventricular), bradiarritmias, datos de ICC o inclusive datos de shock cardiogénico (hipotensión, estado mental alterado, extremidades frías, oliguria, distress respiratorio).

Se han documentado complicaciones mecánicas como ruptura de la pared libre de ventrículo izquierdo y defectos del tabique ventricular pero son poco frecuentes [8].

No está definida con claridad la causa de la afectación desproporcionada a mujeres posmenopáusicas así como tampoco su afectación predominante sobre el ápice y la cavidad media del ventrículo izquierdo. El mecanismo fisiopatológico exacto que se produce en esta patología se desconoce completamente

[9]. Se sugieren teorías como la disfunción microvascular, miocarditis, espasmo de la arteria coronaria, además de la integración de la fisiología neuroendocrina, que eventualmente involucra los centros cognitivos del cerebro y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

En la actualidad, la teoría más aceptada es la cardiotoxicidad inducida por catecolaminas, en su estudio. Tsushihashi, K., et al, demostró que la disfunción sistólica ventricular izquierda aguda que caracteriza el Síndrome de Takotsubo involucró consistentemente el estrés catecolaminérgico miocárdico [1].

El estrés, ya sea físico o emocional, genera aumento de catecolaminas, las cuales parecen elevarse debido a una hiperactivación del sistema hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal en respuesta a un desencadenante exógeno, que no siempre se reconoce fácilmente [10], posteriormente las catecolaminas mediadas tanto por el sistema nervioso central como el autónomo inducen espasmo microvascular aumentando así la carga de trabajo cardíaco, causando un defecto en la morfología y función del ventrículo izquierdo transitoria y como resultado el aturdimiento miocárdico, o toxicidad miocárdica directa de las catecolaminas.

Dentro de los estudios realizados, el EKG puede presentar anormalidades como elevación del ST, la cual es frecuente, depresión del ST menos frecuente y otros como prolongación del intervalo QT, inversión de la onda T, ondas Q anormales y anormalidades no específicas.

La Troponina cardíaca está elevada en el 90% de pacientes con síndrome de Takotsubo [11], mientras que la CK generalmente es normal o ligeramente elevada. Los péptidos natriuréticos como el BNP o pro-BNP están elevados en la mayoría de pacientes con esta patología, Templin, C., et al, realizó un estudio de 1750 pacientes en donde se demostró que el 82.9% tenía niveles elevados de péptido natriurético cerebral al ingreso [12].

Dentro de los estudios de imagen el ECO TTE, la técnica no invasiva inicial en sospecha de Síndrome de Takotsubo es de suma importancia para el diagnóstico tanto en la fase aguda como en el seguimiento posterior y evaluación de probables complicaciones.

La angiografía coronaria es la mejor herramienta para diagnosticar esta patología, la mayoría de los casos carecen de obstrucción coronaria significativa [13].

EXISTEN DIFERENTES PATRONES CARACTERÍSTICOS:

- Tipo apical: es la forma típica de este trastorno, se evidencia un globo asistólico apical del VI que refleja los segmentos medio y apical deprimidos, y a menudo hiperkinesia de las paredes basales.
- Variantes menos comunes (atípicas):
 - a) Tipo ventricular medio: segundo tipo más común, hipocinesia ventricular se limita a ventrículo medio con un relativo ahorro del ápice.
 - b) Tipo basal: hipocinesia de la base con preservación del ventrículo medio y ápice (Takotsubo invertido).
 - c) Tipo focal: variante rara con disfunción de un segmento aislado (más comúnmente el segmento anterolateral) del VI.
 - d) Global: Raro, pacientes con hipocinesia global.

Para el diagnóstico se sugieren los criterios actualizados en el año 2008 por la Clínica Mayo:

- Alteración transitoria en la contractilidad ventricular izquierda (discinesia, acinesia o hipocinesia)

con afectación apical o sin ella, extendiéndose más allá del territorio de una arteria coronaria determinada; ocasionalmente con un factor estresante desencadenante, aunque no siempre existe.

- Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia angiografía de rotura de placa aguda.
- Nuevas alteraciones electrocardiográficas (elevación del ST y/o inversión de onda T) o elevación modesta de troponina.
- Ausencia de feocromocitoma o miocarditis [14].

En cuanto al tratamiento, las pautas de manejo no han sido del todo acordadas hasta el momento; hasta la fecha las intervenciones terapéuticas han sido inespecíficas y generalmente transitorias [15], sin embargo debido a su parecido con el IAM, el manejo inicial debe centrarse en el tratamiento de la EAC. De acuerdo con esto, la terapia inicial incluye oxígeno, anticoagulación, antiagregación plaquetaria y beta bloqueadores. La aspirina se puede suspender posterior a la exclusión de EAC.

En pacientes que se presenten con clínica de insuficiencia cardíaca aguda, las recomendaciones estándar incluyen oxígeno suplementario, ventilación asistida de ser necesario, diuréticos intravenosos para tratar la sobrecarga de volumen y terapia vasodilatadora según se requiera para corregir presiones de llenado elevadas en VI.

Pacientes hemodinámicamente estables con cuadro de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida se pueden tratar con el uso de beta bloqueadores, su es razonable debido al posible estado elevado de catecolaminas, sin embargo se debe evitar su uso en sospecha de vasoespasmo coronario en la presentación inicial.

Los IECA y ARA II también podrían utilizarse como parte del tratamiento de la anomalía focal de la contractilidad de la pared miocardio en pacientes sin obstrucción del tracto de salida del VI, los diuréticos se utilizan según sea necesario para tratar la sobrecarga de volumen.

Existen pocos datos disponibles para guiar la terapia anticoagulante con el fin de prevenir la tromboembolia en pacientes con miocardiopatía por estrés, sin embargo de acuerdo con la literatura actual, se recomienda la anticoagulación con un antagonista de la vitamina K si se evidencia trombo intraventricular, por aproximadamente 3 tres meses. La duración de la terapia anticoagulante puede modificarse en función de la tasa de recuperación de la función cardíaca y la resolución del trombo.

El tratamiento de soporte suele ser suficiente para que la función del ventrículo izquierdo generalmente se recupere relativamente rápido, la normalización de la función del VI al momento del alta hospitalaria puede ocurrir pero en la mayoría de los casos ocurre durante los siguientes 1-4 semanas.

El riesgo de mortalidad hospitalaria oscila entre (0-8 %), principalmente por complicaciones como inestabilidad hemodinámica, arritmias auriculares y ventriculares, insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico.

CONCLUSIÓN

El Síndrome de Takotsubo o miocardiopatía por estrés es un trastorno transitorio, con un comportamiento generalmente benigno, con recuperación de la función miocárdica en la mayoría de los casos. Debido a la presentación clínicamente similar al infarto agudo de miocardio se dificulta en muchos casos la realización del diagnóstico por lo que es de vital importancia la sospecha clínica para evitar un subdiagnóstico de casos y así lograr un adecuado manejo; dentro de este marco, tanto la angiografía coronaria como el ecocardiograma transtorácico son vitales para el diagnóstico.

La falta de información de peso científico en los diferentes ensayos clínicos genera limitaciones con respecto al tratamiento hasta el día de hoy, por lo tanto cada vez que debemos enfrentarnos a un paciente con esta patología se convierte en un escenario desafiante, que plantea nuevas preguntas, todavía sin un panorama claro por lo cual sigue siendo un reto para cualquier clínico el lograr una evolución satisfactoria.

PUNTOS DE APRENDIZAJE

- El Síndrome de Takotsubo es una enfermedad que debe sospecharse dentro del diagnóstico diferencial del dolor torácico, principalmente en mujeres postmenopáusicas con algún factor estresante de fondo.
- La angiografía coronaria es el estudio diagnóstico de elección en donde se evidenciaran arterias coronarias normales.
- El manejo terapéutico no está del todo claro, sin embargo, inicialmente debe tratarse de manera similar a IAM hasta no tener el resultado de la angiografía.

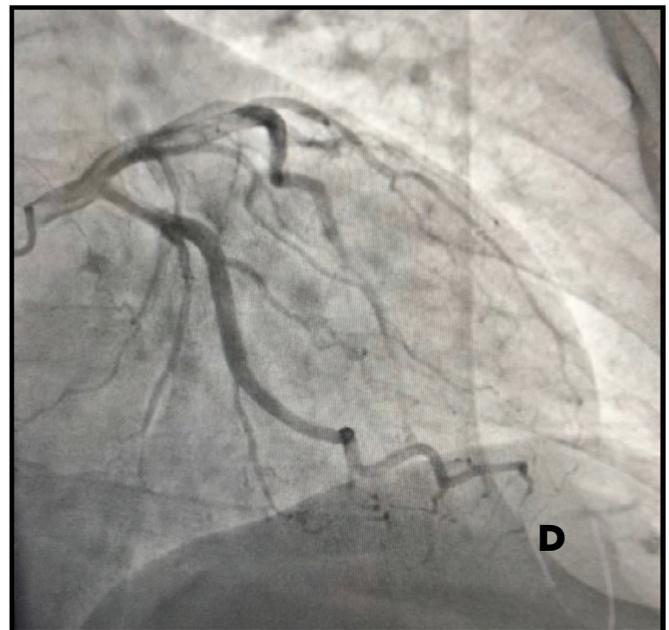
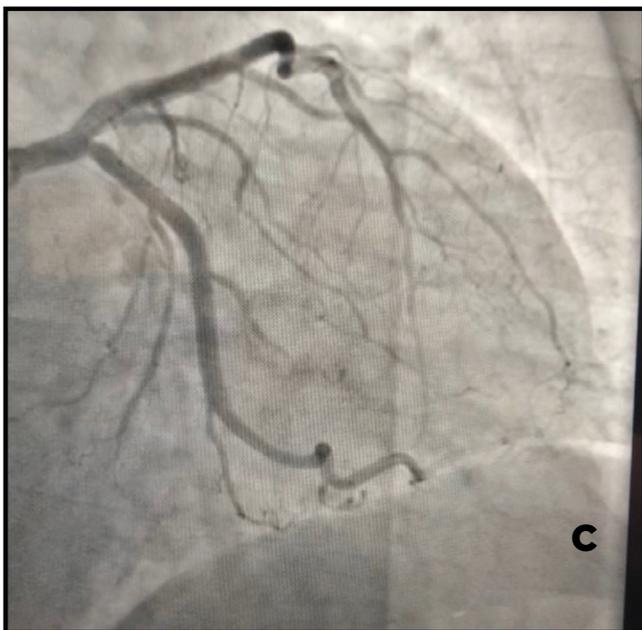
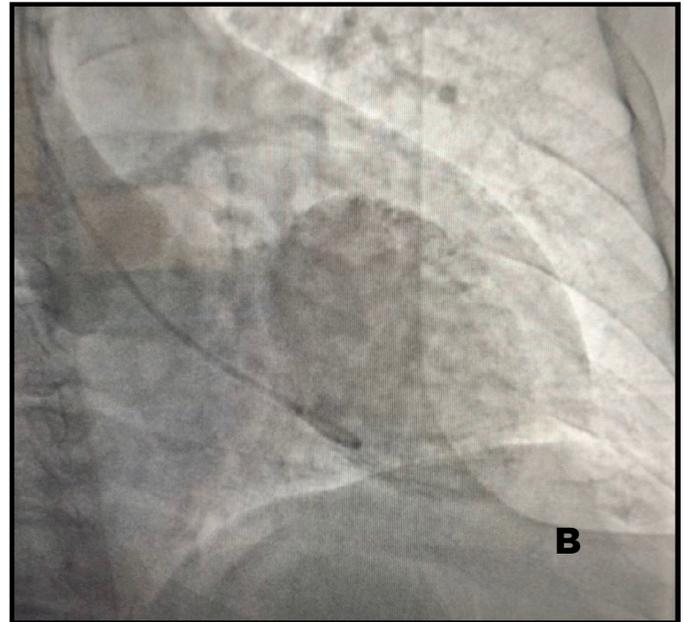
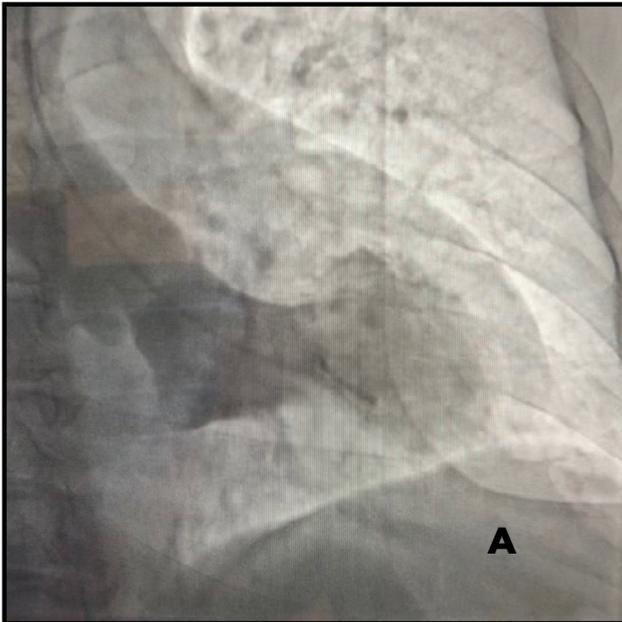


Figura 3. Imágenes de angiografía coronaria, con evidencia de imagen característica de Síndrome de Takotsubo.

A. Imagen de ventriculografía en sístole, B. Imagen de ventriculografía en diástole, C y D. Imagen de angiografía con evidencia de arterias coronarias normales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina pectoris-myocardial infarction investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:11-8.

[2] Eitel I, Stiermaier T, Graf T, Möller C, Rommel KP, Eitel C, Schuler G, Thiele H, Resch S. Optical Coherence Tomography to Evaluate Plaque Burden and Morphology in Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e004474.

[3] Zulkifli H, Zulkifli L, Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. *Journal of Medicina and Life* 2020;13(1):3-7.

[4] Song, H., Fang F, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernandez L, Almqvist C, Fall K, Lichtenstein P, Thorgeirsson G, Valdimarsdóttir UA. "Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study." *BMJ.* 2019;365:l1255.

[5] Loscalzo, J., Roy N, Shah RV, Tsai JN, Cahalane AM, Steiner J, Stone JR. Case 8-2018: A 55-Year-Old Woman with Shock and Labile Blood Pressure. *N Engl J Med.* 2018; 378:1043-53.

[6] Coupez E, Eschalier R, Pereira B, Pierrard R, Souteyrand G, Clerfond G, Citron B, Luson J, Mansencal N, Motreff P. A single pathophysiological pathway in Takotsubo cardiomyopathy: Catecholaminergic stress. *Archives of Cardiovascular Disease.* 2014; 107:245-252.

[7] Gianni M, Dentali F, Grandi Am, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J.* 2006; 27:1523-1529.

[8] Baybee KA, Prasad A. Stress-Related Cardiomyopathy Syndromes. *Circulation* 2018; 118:397-409.

[9] Vergara N, Lescano A, Rossi A. Miocardiopatía de Tako-tsubo, una entidad no tan benigna A propósito de un caso. *Insuf Card* 2018;13(4):192-196.

[10] Fernandez F, Westmoreland M, Takotsubo Syndrome: A Recurrent Disease?. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(3):484-485.

[11] Sharkey SW, Maron BJ. Epidemiology and clinical profile of takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78:2119-2128.

[12] Templin, C et al (2015). "Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy." *N Engl J Med* 373(10):929-38.

[13] Akashi TJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo Cardiomyopathy: A New Form of Acute, Reversible Heart Failure. *Circulation* 2018;118(25): 2754-2762.

[14] Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008; 155:408-417.

[15] Neil, C. J., et al. (2015). "Relation of delayed recovery of myocardial function after ta-kotsubo cardiomyopathy to subsequent quality of life." *Am J Cardiol* 115(8): 1085-1089.

PARÁLISIS DE BELL: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO BELL'S PALSY: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Stephanie Hernández Redondo¹ Gabriel Stward López Lizano²

¹ Médico general, Trabajador independiente, San José Costa Rica

² Médico general Caja Costarricense del Seguro Social. Puntarenas Costa Rica

Contacto: ppch_10@hotmail.com

RESUMEN

La parálisis de Bell es un síndrome con afectación del nervio facial, el cual se caracteriza por disfunción muscular de la cara, usualmente unilateral y de etiología idiopática o asociado al virus del Herpes simple de inicio agudo de menos de 72 horas. La parálisis de Bell representa 60-75% de las parálisis faciales unilaterales agudas, sin predilección por lateralidad. Se encuentran varios diagnósticos diferenciales como traumatismos craneoencefálicos, enfermedad de Lyme, virus del Herpes-Zoster, así como neoplasias y eventos cerebrovasculares. Tiene manifestaciones clínicas asociadas a afectación nerviosa muscular como dificultad para sonreír, fruncir el ceño, cerrar los ojos, elevar las cejas. Su diagnóstico es principalmente clínico y el manejo debe ser adecuado y de manera oportuna con corticoesteroides en los primeros tres días desde su inicio, la terapia antiviral no se utiliza como monoterapia, sin embargo, se puede añadir si hay evidencia de afectación por virus del Herpes, la terapia física complementaria también se ha vuelto un factor clave en la recuperación de la función muscular. Los cuidados del ojo son muy importantes, ya que representan un riesgo de lesión en la córnea por cierre incompleto del párpado. El pronóstico es bueno ya que la mayoría de los pacientes tiene una remisión completa.

Palabras clave: Parálisis de Bell Nervio facial Herpes Simple Corticoesteroides
Terapia antiviral

ABSTRACT

Bell's palsy is a syndrome with facial nerve involvement, which is characterized by muscular dysfunction of the face, usually unilateral and of idiopathic etiology or associated with the Herpes simplex virus with acute onset of less than 72 hours. Bell's palsy represents 60-75% of acute unilateral facial palsies, without predilection for laterality. Several differential diagnoses are found such as head trauma, Lyme disease, Herpes-Zoster virus, as well as neoplasms and cerebrovascular events. It has clinical manifestations associated with muscular nerve involvement such as difficulty smiling, frowning, closing the eyes, raising the eyebrows. Its diagnosis is mainly clinical and the management must be adequate and in a timely manner with corticosteroids in the first 3 days from its initiation, antiviral therapy is not used as monotherapy, however, it can be added if there is evidence of Herpes virus involvement, complementary physical therapy has also become a key factor in the recovery of muscle function. Eye care is very important, as it represents a risk of injury to the cornea due to incomplete closure of the eyelid. The prognosis is good as most patients have a complete remission.

Keywords: Bell's palsy Facial nerve Simple Herpes Corticosteroids
Antiviral Therapy

Cómo citar:

Hernández, S., & López Lizano, G. (2021). Parálisis de Bell: Diagnóstico y Tratamiento. *Revista Ciencia Y Salud*, 5(1), Pág. 88-94.

Recibido: 15/Oct/2020

Aceptado: 28/ene/2021

Publicado: 15/feb/2021



INTRODUCCIÓN

La parálisis de Bell, también conocida como parálisis facial, es la causa más común de parálisis facial periférica aguda espontánea con afectación del VII par craneal de etiología idiopática o presuntamente viral, sin embargo, existe un amplio diagnóstico diferencial. La parálisis de Bell se caracteriza por el inicio agudo espontáneo (3 días o menos) de paresia facial unilateral o parálisis aislada (sin otros síntomas neurológicos o sistémicos), sin etiología específica y en casi todos los casos muestra mejoría en unos meses (1). Los nervios faciales dirigen su inervación a los músculos de la cara que controlan las expresiones faciales como sonreír y fruncir el ceño, los músculos que controlan el parpadeo, así como también los que inervan las glándulas lacrimales, salivales, y los músculos del estribo en el oído medio (2). El objetivo de este artículo es brindar información relevante a los profesionales en el área de la salud con respecto a la etiología de la enfermedad, diagnósticos diferenciales, y en especial la conducta diagnóstica y terapéutica oportuna, temprana y adecuada para ofrecer una mejor calidad de vida y con las menores secuelas posibles a los pacientes que presenten parálisis de Bell.

METODOLOGÍA

Para el presente artículo de revisión bibliográfica, se revisaron 21 diferentes fuentes bibliográficas, de las cuales 16 revisiones comprenden artículos publicados entre los años 2013 y 2019. La mayoría de los artículos son en idioma inglés y uno en idioma original francés e incluye países como Reino Unido, España, Estados Unidos, India, China y Francia. Se recopiló valiosa información de dos páginas de internet de interés público en su idioma original inglés para la realización del presente artículo actualizadas al 2019 y 2020. Se consultó un libro en su última edición, en idioma original español. La principal fuente de información y consulta fue Pubmed. La mayoría de artículos fueron de revisión bibliográfica, donde se incluye epidemiología, etiología, diagnóstico diferencial, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la parálisis de Bell.

EPIDEMIOLOGÍA

Entre las lesiones que afectan a los pares craneales, la parálisis facial es la causa número uno (3). La causa más frecuente de parálisis facial es la Parálisis de Bell (aproximadamente 60-75% de las parálisis faciales unilaterales agudas) (4). La incidencia de Parálisis de Bell es de 15 a 30 casos por cada 100,000 personas, independientemente de la edad o el sexo y no hay predilección en cuanto a la lateralidad (3,4).

ETIOLOGÍA

La causa real de la parálisis de Bell no ha sido definida con exactitud, la infección por algunos virus ha sido frecuentemente señalada por varios autores como causa (4). El Virus del Herpes Simple ha sido ampliamente señalado como la principal causa (3, 4). Otros virus involucrados han sido descritos como es el caso del Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Epstein Barr Virus y Virus de la Hepatitis B (3).

Es importante destacar al Virus Herpes-Zoster, causante del síndrome Ramsay-Hunt. Este síndrome engloba la triada de parálisis facial aguda, otalgia y vesículas en el canal auditivo externo (5).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Traumatismos craneoencefálicos que involucren fractura del hueso temporal son causa frecuente de parálisis facial aguda, por lo que se deben valorar con estudios por imagen en caso de aparecer secundarios a estos (8, 9). Parálisis facial aguda secundaria a procedimientos quirúrgicos como cirugía de articulación temporomandibular, cirugías periodontales, parotidectomía, timpanomastoidectomía entre otras (8). Otitis media aguda es fácilmente identificada por su clínica y sus hallazgos en el examen físico con otoscopia (5, 8). La otitis media aguda se acompaña de fiebre, otalgia y un inicio gradual (4).

Enfermedad de Lyme: se debe sospechar en casos que ocurren en zonas endémicas asociado a artritis, eritema migratorio, picadura por garrapatas, vértigo y pérdida auditiva (4, 5, 8). La parálisis facial suele ser bilateral en estos casos (8).

El Virus Herpes-Zoster es identificado clínicamente con un pródromo de dolor y la aparición de un brote vesicular con costras en el canal auditivo externo y la faringe asociando otalgia y parálisis facial, en lo que se conoce como Síndrome Ramsay-Hunt. Se puede aislar el material genético del virus mediante PCR al obtener muestras del contenido vesicular pero con las características clínicas usualmente es suficiente para diagnosticarlo (4, 5, 8).

Neoplasias: los tumores del nervio facial y de las estructuras que lo rodean pueden comprometer su adecuado funcionamiento. Entre ellos se pueden mencionar: los hemangiomas, tumores de la glándula parótida y metástasis de tumores pulmonares, de mama y renales. El colesteatoma es una tumoración quística que se desarrolla en el oído medio y que en caso de comprometer el ápex petroso del hueso temporal puede generar parálisis facial con una incidencia de 50-80%. El Swannoma del VII par es el tumor intrínseco más frecuente y el responsable del 5% de las parálisis faciales. En inicios insidiosos y lentamente progresivos es preciso descartar o tomar en cuenta causas neoplásicas (5, 10, 11, 12).

Evento cerebrovascular: ya sea hemorrágico o isquémico, los eventos cerebrovasculares son causantes de parálisis facial. Si ocurren en la corteza cerebral o en la materia blanca que contiene a las vías eferentes que van a los núcleos motores del nervio facial puede provocar una parálisis facial de origen central mientras que un infarto en el puente encefálico que involucre al núcleo motor podría originar una parálisis periférica (5).

DIAGNÓSTICO

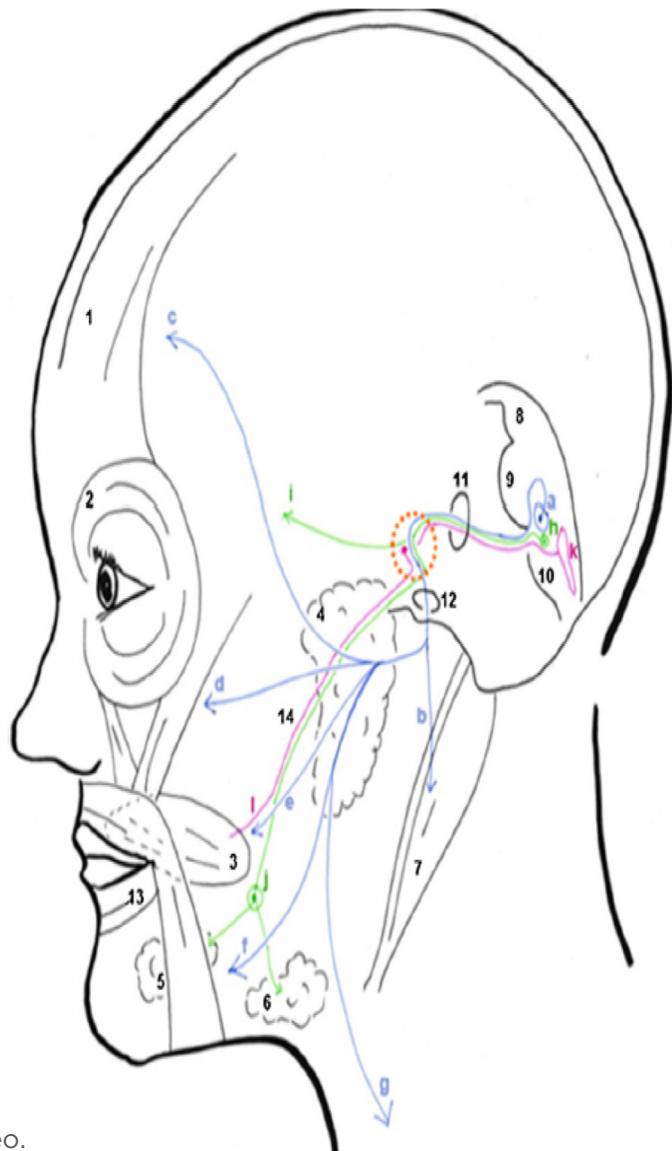
El diagnóstico de la parálisis facial es clínico (8). Elaborar una historia clínica detallada con los antecedentes patológicos del paciente y sobre el padecimiento actual que incluya el tiempo de evolución, grado de déficit facial, así como síntomas asociados (pérdida de la audición, mareos) es fundamental (6). En el examen físico se debe realizar una exploración otorrinolaringológica que incluya revisión de la cavidad oral, otoscopia, búsqueda de linfadenopatías, palpación de la carótida y una exploración neurológica donde se valore presencia de hemiparesias, tremor y pérdida de balance que indican lesión central y los otros pares craneales para confirmar su integridad, así como descartar síndrome meníngeo (4, 8). El nervio facial se compone de fibras motoras que inervan músculos faciales, fibras parasimpáticas que inervan las glándulas lagrimales, submandibular y sublingual, fibras aferentes especiales de los 2/3 anteriores de la lengua y fibras aferentes generales del canal auditivo externo y la oreja.

Después de su origen anatómico en el tallo encefálico, el nervio facial ingresa al conducto auditivo interno del hueso temporal, aquí discurre hasta entrar al conducto del facial (compuesto de tres segmentos: laberíntico, timpánico y mastoideo) en su recorrido por el conducto del facial dobla de manera marcada hacia posterior donde se encuentra el ganglio geniculado, esto al final del segmento laberíntico, posteriormente discurre hacia lateral a través de los otros segmentos del conducto del facial. Posteriormente, ingresa de manera posterior e inferior al foramen estilomastoideo del cual emergen las fibras motoras que inervan los músculos faciales y las fibras parasimpáticas que inervan la parótida. Entre las ramas se encuentran el nervio petroso superficial mayor, el cual se origina del ganglio geniculado e inerva las glándulas lagrimales y las glándulas palatinas, el nervio del estribo con fibras motoras que inervan al músculo estribo del oído medio, se origina en el recorrido del nervio facial a través del conducto del facial y el nervio cuerda del tímpano: Se origina distal al ganglio geniculado, en el recorrido del nervio facial a través del conducto del facial y justo proximal a su entrada al conducto estilomastoideo; esta rama se encarga de la inervación de las glándulas submandibulares y sublinguales así como de los dos tercios anteriores de la lengua (5).

Según la localización de la lesión, con respecto al recorrido del nervio facial, se pueden distinguir distintos hallazgos clínicos:

- Distal al agujero estilomastoideo: parálisis facial periférica
 - Próximo a la salida del nervio cuerda del tímpano: parálisis facial periférica y ageusia.
 - Próximo a la salida del nervio del estribo: Parálisis facial, ageusia y algiacusia.
 - Próximo al ganglio geniculado: Parálisis facial, ageusia, algiacusia y disminución de la secreción lagrimal (13).
- El diagnóstico de la parálisis de Bell está basado en los siguientes hallazgos clínicos:
- Afectación difusa del nervio facial con parálisis de los músculos faciales del lado afectado: caída de la comisura labial, borrado del pliegue nasolabial, descenso de la ceja con eliminación de arrugas en la frente, incapacidad para hinchar los músculos de la mejilla desviación de las características hacia el lado sano que además podría incluir afección gustativa en zonas de inervación del VII par o alteraciones en la secreción de las glándulas lagrimales y/o salivares (5).
 - Inicio agudo, menos de 48 horas y curso progresivo que alcanza su punto de máxima debilidad en menos de 21 días después del primer día de parálisis. Además, recuperación de algún grado de movilidad en las primeras 24 semanas desde el inicio de la afección (5, 8).

REPRESENTACIÓN DEL NERVIOS FACIAL



- 1) Músculos faciales.
- 2) Músculo orbicular del ojo.
- 3) Lengua.
- 4) Parótida.
- 5) Glándula sublingual.
- 6) Glándula submandibular.
- 7) Músculo digástrico y estilohioideo.
- 8) Mesencéfalo
- 9) Puente.
- 10) Bulbo.
- 11) Meato auditivo interno.
- 12) Foramen estilo-mastoideo.
- 13) Músculo orbicular de la boca.
- 14) Cuerda del tímpano.

Ramas motoras del nervio facial:

- a) núcleo motor del nervio facial.
- b) Ramas a los músculos digástrico y estilohioideo.

- c) Ramas temporales.
- d) Rama cigomática.
- e) Ramas bucales.
- f) Ramas mandibulares.
- g) Ramas cervicales.
- Ramas autónomas del nervio facial:
- h) Núcleo salival superior.
- i) Glándulas lagrimales.
- j) Glándulas salivales.
- Ramas sensitivas del nervio facial:
- k) Tracto solitario.
- l) Sensibilidad gustativa.

Fuente: Robinson MW, Baiungo J. Facial Rehabilitation Evaluation and Treatment Strategies for the Patient with Facial Palsy. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2018. doi:<https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.07.011>.

TRATAMIENTO

Tratamiento Médico: Dada la inflamación neural e isquemia secundaria que resulta del bloqueo del nervio facial lo cual conduce a parálisis facial, existe fuerte evidencia científica del uso de corticoesteroides como pilar para la parálisis aguda.

Los corticoesteroides deben iniciarse dentro de las primeras 72 horas posteriores al inicio del cuadro en adultos, ya que aumenta la probabilidad de recuperación, disminuye el tiempo de recuperación y reduce la sincinesia (movimientos involuntarios). El beneficio de los corticoesteroides posteriores a los tres días aún no está claro (14). La dosis inicial de prednisona es de 60-80mg VO una vez al día durante 5 días, y debe disminuirse gradualmente durante los siguientes cinco días. Se pueden agregar antivirales al curso del tratamiento con esteroides, pero no deben usarse como monoterapia (15). Otra alternativa en cuanto a la terapia de corticoesteroides es el uso de Deflezacort 30 mg cada día VO por 15 días sin disminuir dosis (16). La terapia antiviral sigue siendo controvertida e incierta en cuanto al beneficio de los glucocorticoides en pacientes con parálisis de Bell de nueva aparición, se sugiere valacyclovir y aciclovir para parálisis facial severa. En pacientes con presentaciones más leves, se utilizan glucocorticoides solos. La dosis recomendada para valacyclovir es de 1000mg TID por una semana y aciclovir 400mg 5 veces por día por 10 días (17). Hay que tener en cuenta que hasta un 30% de las parálisis por herpes zóster pueden presentarse sin vesículas (zóster sine herpete) por lo que, ante una supuesta parálisis de Bell con parálisis facial completa desde el inicio, acompañada de mucho dolor, estaría indicado el tratamiento con antivirales por la posibilidad de que se deba a un herpes zóster (18).

Cuidado del ojo: Todos los pacientes con parálisis de Bell deben ser evaluados para determinar si el cierre del párpado es completo. Para aquellos con cierre incompleto, se requiere un cuidado ocular cuidadoso para evitar lesiones en la córnea. Además de la exposición física debida a la debilidad del párpado, la córnea tiene un mayor riesgo de sequedad y abrasión debido a la reducción de la producción de lágrimas de la glándula lagrimal, que también está inervada por el nervio facial. Se suelen emplear medidas conservadoras como gotas lubricantes para los ojos, también pueden utilizar anteojos protectores para proteger físicamente el ojo de un trauma externo. Los pacientes con exposición y sequedad ocular refractaria deben ser referidos a oftalmología (19).

Tratamiento no médico: La terapia física también se ha vuelto clave en el manejo a largo plazo de la parálisis facial, ha habido mucho interés en las técnicas de rehabilitación, algunas intervenciones como masajes, ejercicios faciales, terapia térmica, electroterapia y acupuntura han sido evaluados como potenciales tratamientos para mejorar la función facial después de la parálisis. El calor local con una compresa húmeda-caliente por 10 minutos en la hemicara afectada, para mejorar la circulación, así como la electroterapia cuya evidencia es controversial respecto al uso y efectividad de las electro estimulaciones en la recuperación de

la parálisis facial periférica, se sugiere la posibilidad de aumento de re-inervación anómala con su uso, lo que se considera poco probable ya que se estimula el punto motor del músculo y no el nervio. Además, la estimulación no es retrógrada, es decir, si se estimula el músculo tendría que atravesar la unión mioneural o placa neuromuscular para llegar en forma retrógrada al nervio, lo cual no es factible. A la fecha, las revisiones sistematizadas se encuentran en fase de protocolo (III), por lo que se sugiere el juicio clínico para la aplicación de este recurso en músculos paralizados o con mínima contracción visible o palpable, por punto motor y no en masa, sólo para mantener el trofismo muscular (20). Otras terapias alternativas como la descompresión quirúrgica del nervio mediante craneotomía abierta de la fosa craneal media en pacientes gravemente afectados con estudios de conducción nerviosa motora temprana que muestran al menos un 90% de degeneración del nervio en los primeros 3 a 14 días después de la aparición de los síntomas, sin embargo, este enfoque no se ha aceptado ampliamente ni es recomendado (5).

PRONÓSTICO

El estudio del nervio facial Copenhague encontró que aproximadamente 71% de los pacientes recupera la función normal sin tratamiento. Por lo que el pronóstico en general de la parálisis de Bell es bueno. Solo el 13% de los pacientes quedan con debilidad leve y alrededor del 4% queda con debilidad severa con disfunción facial importante. Hay remisión parcial si solo hay recuperación después de 6 a 9 meses. La parálisis recurre en el 7% de los pacientes, con igual incidencia de recidiva unilateral y contralateral. No hay datos suficientes si el tratamiento afecta la tasa de recurrencia (21).

CONCLUSIONES

La parálisis de Bell es causada por la afectación periférica el VII par craneal, el nervio facial, siendo este un síndrome neuromuscular y con sintomatología sensitiva, el cual en la mayoría de veces su etiología es de causa viral, y en otras ocasiones de causa desconocida. Se presenta con afectación facial motora, sensitiva unilateral y súbita que debe ser diagnosticado de manera temprana, así como realizar una adecuada historia clínica y examen físico para definir diagnósticos diferenciales, entre estos traumas craneoencefálicos, procedimientos quirúrgicos, enfermedad de Lyme, neoplasias y eventos cerebrovasculares. Actualmente el diagnóstico es meramente clínico, basado en el criterio del médico examinador y en hallazgos físicos. En los últimos años se han realizado estudios para demostrar la efectividad de los corticoesteroides como tratamiento primario de la parálisis de Bell, dando excelentes resultados clínicos en cuanto a la resolución temprana y minimización de las secuelas, siendo más eficaz iniciando en los primeros tres días de la presentación clínica, así como el uso concomitante de antivirales en la parálisis debida a virus, siendo el más frecuente el Herpes Simple. La protección ocular debe ser tomada en cuenta para evitar alguna lesión corneal, otras alternativas terapéuticas como la terapia física, han tenido buena respuesta disminuyendo posibles secuelas. Cabe recalcar que el pronóstico es bueno, según algunos estudios, y la recuperación es completa en la mayoría de casos, dejando las menores secuelas posibles y con una calidad de vida adecuada para aquellas personas que lleguen a presentar dicha parálisis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reich SG. Bell's Palsy. *Continuum* 2017;2:447-66. doi:10.1212/CON.0000000000000447.
2. NIH: National Institute of Neurological Disorders and Stroke. https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/paralisis_de_bell.htm.
3. Fu X, Tang L, Wang C, Li M, Wu H, Li J, et al. A Network Meta-Analysis to Compare the Efficacy of Steroid and Antiviral Medications for Facial Paralysis from Bell's Palsy. *Pain Physician Journal* 2018;21:559-69. PMID: 30508985.
4. Newadkar U, Chaudhari L, Khalekar Y. Facial palsy, a disorder belonging to influential neurological dynasty: Review of literature. *North American Journal of Medical Sciences* 2016;8:263. doi:10.4103/1947-2714.187130.

5. Ronthal M, Greenstein P. Bell's palsy: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis in adults. Uptodate; 2020 (consultado el 30 agosto 2020). Disponible en: https://www-uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/bells-palsy-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-in-adults?search=paralisis%20de%20bell%20etiologia&source=search_result&selectedTitle=2-150&usage_type=default&display_rank=2.
6. Robinson MW, Baiungo J. Facial Rehabilitation Evaluation and Treatment Strategies for the Patient with Facial Palsy. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2018. doi:<https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.07.011>.
7. Tollefson TT, Hadlock TA, Lighthall JG. Facial Paralysis Discussion and Debate. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* 2018;26:163–80. doi:10.1016/j.fsc.2017.12.004.
8. Prud'hon S, Kubis N. La paralysie faciale périphérique a frigore. *Rev Med Interne* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.03.011>.
9. Andresen NS, Sun DQ, Hansen MR. Facial nerve decompression. *Current Opinion Otolaryngology Head Neck Surgery* 2018;26:280–5. doi:10.1097/MOO.0000000000000478.
10. Owusu JA, Stewart C, Boahene K. Facial Nerve Paralysis. *Medical Clinics of North America* 2018;102:1135–43. doi:10.1016/j.mcna.2018.06.011.
11. Ishii L. Facial Nerve Rehabilitation. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* 2016;24:573–675. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.fsc.2016.06.010>.
12. Spencer CR, Irving RM. Causes and management of facial nerve palsy. *British Journal of Hospital Medicine* 2016;77:686–91. doi:10.12968/hmed.2016.77.12.686.
13. J.Sánchez. I, Cardoso- López. P, Naranjo. I, Muerte-Moreno. V, Dueso Delgado. Tema 1: Oído, Pág 26. Manual AMIR Otorrinolaringología. 1era edición., Academia AMIR Costa Rica, S.R.L., 2019.
14. Garro A, Nigrovic LE. Managing Peripheral Facial Palsy. *Annals of Emergency Medicine* 2018;71:618–24. doi:10.1016/j.annemergmed.2017.08.039.
15. Lizano Barrantes C, Ortiz Ureña A. Parálisis de Bell: generalidades y manejo terapéutico en los pacientes afectados con esta condición. *Pharmaceutical Care La Farmacoterapia* 2013;1:30–6.
16. Quesada Marín, Pedro. López Aguado, Daniel. Quesada Martínez, Juan Luis. Parálisis Facial Periférica: Complicaciones y Secuelas. Ponencia Oficial del LXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. 2010
17. O TM. Medical Management of Acute Facial Paralysis. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2018;51:1051–75. doi:10.1016/j.otc.2018.07.004.
18. Lassaletta L, et al. Parálisis facial: guía de práctica clínica de la Sociedad Española de ORL. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2018.12.004>.
19. Macintosh PW, Fay AM. Update on the ophthalmic management of facial paralysis. *Survey of Ophthalmology* 2019;64:79–89. doi:10.1016/j.survophthal.2018.06.001.
20. Pérez Chávez, Evangelina. Gámez Martínez Juan Manuel. Guzmán González, David. Escobar Rodríguez. Verónica. López Roldan, R. David. Montes de Oca, María Guadalupe. Mora Carrillo Juana. Guía clínica para la rehabilitación del paciente con parálisis facial periférica. *Rev Med IMSS* 2004; 42 (5): 425-436.
21. Somasundara D, Sullivan F. Management of Bell's palsy. *Australian Prescriber* 2017; 40:94–7. doi:10.18773/austprescr.2017.030.

ENFERMEDAD CELÍACA: REVISIÓN. CELIAC DISEASE: A REVIEW.

Kimberly Arias Amador ¹ Sofia Rojas Diaz ² Carlos Villalobos Montenegro ³

1, 2 y 3 Médico general. Trabajador independiente, Cartago Costa Rica

Contacto: rojasdiazso@hotmail.com

RESUMEN

La enfermedad celíaca es una enteropatía inmunitaria multisistémica desencadenada por la exposición de gluten en la dieta de individuos genéticamente predispuestos. Está caracterizada por una combinación variable de manifestaciones clínicas, dependientes de gluten, entre las cuales se encuentran el síndrome de malabsorción, presentaciones menores y la enfermedad celíaca silente. La prevalencia de esta enfermedad ha ido en aumento en las últimas décadas afectando a todos los grupos etarios, esto por el aumento en el consumo de alimentos basados en granos y por exposición a factores ambientales (infecciones virales o bacterianas, tipo de parto, patrón de lactancia.) Los pacientes con esta predisposición pueden presentar una alta morbilidad si no cursan con un diagnóstico y tratamiento óptimo. A pesar de ser una condición crónica, si se realiza un diagnóstico temprano por medio de serologías específicas y la instauración de una dieta libre de gluten, se logra la desaparición de los síntomas y la normalización de la mucosa intestinal.

Palabras clave: Enfermedad celiaca, gluten, absorción intestinal, desnutrición.

ABSTRACT

Celiac disease is a multisystem immune enteropathy triggered by the exposure of gluten in the diets of genetically predisposed individuals. It is characterized by a variable combination of gluten-dependent clinical manifestations, including malabsorption syndrome, minor presentations, and silent celiac disease. The prevalence of this disease has been increasing in recent decades, affecting all age groups, this due to the increase in the consumption of grain-based food and due to exposure to environmental factors (viral or bacterial infections, type of delivery, pattern of lactation.) Patients with this predisposition may present high morbidity if they do not have an optimal diagnosis and treatment. Despite being a chronic condition, if an early diagnosis is made through specific serologies and the establishment of a gluten-free diet, the disappearance of symptoms and the normalization of the intestinal mucosa are achieved.

Keywords: Celiac disease, gluten, intestinal absorption, malnutrition.

Cómo citar:

Rojas Diaz, S., Amador, kimberly, & Montenegro, C. (2021). Enfermedad Celiaca: revision. Revista Ciencia Y Salud, 5(1), Pág. 95-101.

Recibido: 22/Dic/2020

Aceptado: 4/feb/2021

Publicado: 15/feb/2021



INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad crónica; es una enteropatía inmunológica del intestino delgado iniciada por la exposición al gluten de la dieta en individuos genéticamente predispuestos. Fue descrita por primera vez en 1887. En 1941, se planteó la hipótesis de que el agente agresor posible era el trigo (1). Pero ha sido solo a mediados del siglo XX, gracias a la observación clínica y cambios en técnicas de diagnóstico que se pudo establecer la relación causa-efecto de las alteraciones histológicas del intestino con la ingesta de gluten, proteína encontrada en el trigo, cebada y centeno (2). Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos específicos contra la transglutaminasa tisular 2 (anti-tTG2), el endomisio y/o la gliadina (1). La EC tiene una prevalencia entre 0.75-1% de la población general diagnosticada por serología y/o biopsia (3). La EC clásica se caracteriza por síntomas gastrointestinales o extraintestinales atribuibles a la ingesta de gluten. Los pacientes presentan signos y síntomas de malabsorción como diarrea, esteatorrea, falla en el crecimiento y malnutrición o síndrome de mala absorción y también se pueden encontrar pacientes con anemia y pérdida de peso. El estado nutricional en estos pacientes es deficiente y su explicación puede estar dada por la presencia de malabsorción. La ausencia de síntomas clásicos asociados a enfermedad celíaca se le ha denominado EC asintomática o no clásica e incluye pacientes que cursan con dermatitis herpetiforme, hipoplasia dental, osteopenia/osteoporosis, disfunción hepática, entre otros (2). La mortalidad de la EC es dos veces mayor que en la población general (3).

Esta revisión tiene como objetivo interpretar la información y la evidencia científica existente sobre la enfermedad celíaca además de los métodos y la importancia de un diagnóstico y un tratamiento temprano y óptimo, con el fin de reducir su morbi-mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes portadores de esta enfermedad.

MÉTODO

Se utilizaron diferentes bases de datos de revistas médicas, en el idioma inglés y español, de los últimos 5 años previos como Scielo, UpToDate, Medline y Pubmed. Los métodos de búsqueda se obtuvieron 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). Los criterios de inclusión se basaron en los resultados de las búsquedas en las diferentes bases de datos: "Enfermedad Celiaca", "absorción intestinal", "gluten", se revisaron los artículos y se escogieron los que contenían la información necesaria para completar los objetivos de la revisión.

EPIDEMIOLOGIA

Se cree que aproximadamente 1% de la población en general padece de EC. Sin embargo se considera que existe una población amplia que no se ha diagnosticado, ya sea por presentar un cuadro asintomático o porque no se ha estudiado lo suficiente (27,29).

Se ha visto una mayor prevalencia en mujeres que en hombres, sin embargo esta brecha disminuye después de los 65 años (27,29).

Anteriormente se pensaba que era una enfermedad de la población pediátrica, ya que la sintomatología se presentaba con la ablactación de los alimentos con gluten con un pico en la población de 1-3 años. Sin embargo se ha hecho más evidente el subdiagnóstico en adultos, dejando en evidencia que la enfermedad puede presentar su debut a cualquier edad.

En este momento se desconoce realmente la prevalencia de la EC a nivel de Costa Rica y a nivel mundial. (27,29).

PATOGENIA.

La EC es el resultado de la interacción entre el gluten y factores inmunológicos, genéticos y ambientales. El gluten es un conjunto de proteínas que poseen algunos cereales como el trigo, la cebada y el centeno, destacando las denominadas prolaminas, que poseen un alto contenido del aminoácido prolina. En el trigo la prolamina es la gliadina, en la cebada es la hordeína y en el centeno la secalina. La avena es genéticamente distante a los granos mencionados y contiene una proteína llamada avenina, que raramente desencadena EC. La gliadina es pobremente digerida en el tracto gastrointestinal humano, resistiendo la acidez gástrica, las enzimas pancreáticas y las proteasas del ribete en cepillo intestinal. En la EC existen alteraciones de las respuestas inmunes innata y adaptativa. La respuesta innata se caracteriza por una sobre-expresión de interleukina 15 y la activación de linfocitos intra-epiteliales del tipo natural killer que ejercen su acción citotóxica sobre los enterocitos. La respuesta adaptativa es liderada por linfocitos T CD4+ que se activan al interactuar con la gliadina presentada por las células presentadoras de antígenos con complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DQ2 o HLA-DQ8, expresándose citocinas pro-inflamatorias, especialmente interferón ($-\lambda$ -) y así generando una cascada inflamatoria con liberación de metaloproteinasas 1, 3 y 9 que inducen el daño tisular (4). Se estima que los genes HLA son responsables del 36-53% del riesgo genético para la EC (5). Se identificó un péptido, 33 mer que tiene varias características que sugieren que es el iniciador primario de la respuesta inflamatoria al gluten en pacientes con celiacía. El péptido reaccionó con la transglutaminasa tisular, el autoantígeno principal en la celiacía, con una selectividad sustancialmente mayor que los sustratos naturales conocidos de esta enzima extracelular (6). En pacientes celíacos, la respuesta inmune a las fracciones de gliadina da lugar a una reacción inflamatoria, principalmente en la parte superior del intestino delgado, que se caracteriza por la infiltración de la lámina propia y el epitelio con células inflamatorias y atrofia vellositaria (7).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la EC tienen un amplio espectro que va desde el síndrome de malabsorción hasta la enfermedad asintomática. Sus manifestaciones gastrointestinales pueden ser además bastante inespecíficas y 20-50% de los pacientes puede cumplir los criterios de Roma para síndrome intestino irritable (4). Se le deben ofrecer pruebas serológicas de EC a niños y adolescentes con los siguientes síntomas y signos no explicables por otra patología: dolor abdominal crónico, cólicos, distensión abdominal, diarrea, retraso del crecimiento, anemia por deficiencia de hierro, náuseas o vómitos, estreñimiento crónico que no responde al tratamiento habitual, pérdida de peso, fatiga crónica, baja estatura, retraso en la pubertad, amenorrea, estomatitis aftosa recurrente (úlceras bucales), dermatitis herpetiforme (tipo erupción), las fracturas repetitivas/osteopenia/osteoporosis, y la hipertransaminasemia (9). La historia clínica y el examen físico constituyen la piedra angular para orientar el diagnóstico en el ámbito de la Atención Primaria y deben sustentarse en el conocimiento de los distintos patrones de presentación de la enfermedad (10). Más de la mitad de los casos diagnosticados son oligoasintomáticos o clínicamente atípicos, ya que se encuentran asociados con anemia, osteoporosis, desórdenes neuromusculares, endocrinopatías o enfermedades de la piel (11).

Históricamente, la EC ha sido equivalente a esprue, celiacía, enteropatía sensible al gluten e intolerancia al gluten. En el pasado se usaban los términos no tropical, tropical y esteatorrea idiopática. Actualmente, ninguno de estos términos se recomienda.

El consenso de Oslo acepta los términos de:

- EC asintomática, EC típica, EC, atípica, EC clásica, EC no clásica, EC silente, EC subclínica, EC sintomática, EC abierta, EC refractaria, EC latente, EC potencial (12).

En particular, la diarrea ya no debe considerarse como el síntoma cardinal de la EC (13). El 95% de pacientes informó la aparición de síntomas cada vez o con frecuencia después de la ingestión de alimentos que contienen gluten (14). La sensibilidad al gluten no-celiaca se diagnostica cada vez más en pacientes con SII,

especialmente en aquellos con diarrea predominante y de forma mixta. Entonces se conoce como síndrome del intestino irritable sensible al gluten (15).

DIAGNÓSTICO

No está claro porqué la EC se desarrolla solo en un pequeño porcentaje de la población con predisposición genética, a pesar de la amplia exposición al gluten en poblaciones occidentales. Este hecho, así como las diferencias en el patrón de la enfermedad, indica que existen otros factores, además del gluten, que pueden jugar un papel en su desarrollo. A pesar de los avances en las técnicas diagnósticas, así como en el conocimiento y concientización por parte de los profesionales de la salud, se continúa asistiendo a un claro infradiagnóstico de la EC, tanto es así que se calcula que por cada diagnóstico que se hace de EC existen aproximadamente unos 5-10 casos de EC que no son diagnosticados, demorándose en muchos casos hasta 14 años el diagnóstico (16,17). El diagnóstico de EC es por serología y biopsia duodenal, idealmente con el paciente en una dieta normal; es decir, que contiene gluten. La biopsia sigue siendo esencial para el diagnóstico de EC y no puede ser reemplazado por serología. El genotipo HLA puede usarse en pacientes con sospecha de EC pero que no responden a una dieta libre de gluten (18).

No hay marcadores de laboratorio específicos para la sensibilidad al gluten no-celíaca, esto sigue siendo una limitación importante de los estudios clínicos, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con otros trastornos relacionados con el gluten (19). Se ha descrito un aumento de los títulos de anticuerpos antigliadina (IgG AGA) en 56% de los pacientes, tanto adultos como niños; la prevalencia de estos anticuerpos se observa hasta en 81% de los pacientes celíacos y en 2 a 8% de los donantes de sangre sanos de la población general (20).

Los anticuerpos transglutaminasa tisular IgA e IgA totales (tTG) deben ser las pruebas de primera elección en adultos y niños; siendo consideradas como francamente positiva con niveles de AAtTG superiores a 100 UA (10 veces el valor normal) (27) si IgA tTG es débilmente positivo en adultos, realizar una prueba de anticuerpos endomisiales IgA; cualquier resultado positivo de IgA tTG en niños debe provocar una mayor investigación (24).

Los pacientes con resultados de pruebas serológicas positivas deben ser remitidos a un gastroenterólogo para biopsias endoscópicas del intestino delgado para confirmar el diagnóstico, siendo este estudio el estándar de oro (26).

El objetivo de la toma de la biopsia en bulbo duodenal y en al menos cuatro muestras del resto del duodeno, preferiblemente de dos ubicaciones diferentes (21,22), consiste en la demostración de la atrofia de las vellosidades en estas secciones intestinales.

Hay varias características endoscópicas bien descritas de EC, incluida la pérdida del pliegue de la mucosa, patrón de mosaico, festoneado, nodularidad, fisuración y prominente vascularización submucosa. La sensibilidad de los marcadores endoscópicos varía (59% -94%), aunque la especificidad es alta (92% -100%) (25).

Una vez obtenidas las muestras para su respectivo análisis, el patólogo encargado de su interpretación deberá asignarle una categoría de la clasificación de Corazza-Villanacci o de la clasificación de Marsh-Oberhuber, siendo esta última la clasificación recomendada a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social (26).

TRATAMIENTO

La base del tratamiento es el cumplimiento de por vida de una dieta libre de gluten. El término gluten debe usarse para indicar no solo proteínas a base de trigo (gliadinas), sino que también incluye las de cebada (hordeinas) y centeno (secalinas), e híbridos de cereales como el triticale. Originalmente la avena también se evitó en la dieta libre de gluten. Investigaciones anteriores indican que la avena no contaminada por

gluten probablemente sea segura para pacientes con EC. La mayoría de los pacientes informan mejoría en el dolor abdominal a los pocos días de comenzar esta dieta y mejoría de la diarrea en cuatro semanas. La cantidad máxima de gluten que se puede tolerar es discutible. Un estudio estableció que la ingesta de menos de 10 mg al día se asocia con menos anormalidades histológicas, 66 y un estudio anterior señaló que la ingesta de menos de 50 mg al día era clínicamente bien tolerada. Pero los pacientes difieren en su tolerancia al gluten, y es difícil predecir cuál será el umbral de tolerancia para un individuo en particular. Por lo tanto, es mejor evitar el gluten por completo (18,21).

Sensibilidad al gluten no celíaco (NCGS):

Es una condición en la que el paciente presenta síntomas gastrointestinales y extraintestinales similares a los que presenta un paciente celíaco, sin embargo no cumplen con los criterios diagnósticos de EC como la presencia de anticuerpos ni los cambios histológicos. El manejo de estos pacientes normalmente es un cambio a una alimentación sin gluten (28, 26).

Otros estudios proponen que los FODMAP (oligo, di, monosacáridos fermentables y polioles) son los causantes de la sintomatología y no el gluten como tal (28,26).

Por la sintomatología tan similar a la EC es importante tomar en cuenta esta patología como un posible diagnóstico diferencial.

CONCLUSIONES

La enfermedad celíaca es una enteropatía inmunitaria multisistémica que ha tenido un aumento en la presentación del número de casos a nivel mundial y con esto ha tomado bastante importancia en la concientización de su sintomatología y de su presentación clínica con el fin de lograr un diagnóstico y tratamiento óptimo a tiempo con el objetivo de disminuir la morbi-mortalidad asociada a esta patología. Los síntomas cardinales siguen siendo los gastrointestinales, pero es muy importante a la hora de la consulta médica, principalmente en primer nivel, tener presente las presentaciones secundarias de esta patología, además de realizar un diagnóstico diferencial a tiempo. La actualización en métodos diagnósticos (serologías, biopsias) ha permitido que los pacientes logren mantener una calidad de vida adecuada. Además de que es una patología a la que se le ha ido facilitando con el tiempo la implementación de su tratamiento, el cual es una dieta completamente libre de gluten, pues existen en el mercado más opciones para lograr una alimentación libre de gluten sin tantas restricciones. Se recomienda que los pacientes con este padecimiento tengan un abordaje integral tanto médico como nutricional, y en muchos casos psicológico, para lograr monitorizar el desarrollo adecuado y lograr un mejoramiento de los síntomas e incluso lograr erradicarlos.

REFERENCIAS

1. Maureen M. Leonard, Anna Sapone, Carlo Catassi, Alessio Fasano. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. *IntraMed*. 2017 Ago;318(7):647-656. http://www.afam.org.ar/textos/13_09/enfermedad_celiaca_y_sensibilidad_al_gluten_no_celiaca.pdf
2. Alejandra Parada, Constanza Méndez, Carolina Aguirre. Sobrepeso y obesidad en la enfermedad celíaca activa: posibles mecanismos fisiopatológicos. *Rev Chil Nutr*. 2019; 46(4): 485-490. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182019000400485>
3. Felipe Moscoso, Rodrigo Quera. Enfermedad celíaca: revisión celiac disease. A review. *ScienceDirect*. 2015 Sep;16(5):613-627. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.09.007>
4. Moscoso J Felipe, Quera P Rodrigo. Enfermedad celíaca. Revisión. *Rev. méd. Chile*. 2016 Feb; 144(2): 211-221. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200010>

5. Fernández Fernández, Sonia. Seguimiento de una cohorte de población infantil genéticamente pre-dispuesta (HLA-DQ2) para la enfermedad celiaca: Influencia de factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España. 2014.
6. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-2279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351792>
7. Polanco Allué, Isabel. Actualización en enfermedad celíaca: diagnóstico y actuación clínica y dietética. *Nutrición Clínica en Medicina* 2015; IX (2): 145-156. <http://www.aulamedica.es/nutricionclinicamedicina/pdf/5027.pdf>
8. Bondar C. Patogénesis de enfermedad celíaca: estudio de los mecanismos de daño en la mucosa intestinal. 2015
9. Polanco I, Mearin ML. Enfermedad celíaca. En: Argüelles F, et al, eds. Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHP. Ergon, Madrid, 2011: 284-291.
10. Polanco Allué I. Estado actual del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el niño y adolescente. *Evid Pediatr* 2011; 7: 52.
11. Luis Bolaños, Angie Lawson, Nicolas Vargas. Enfermedad Celiaca. *Revista Médica de costa rica y centroamerica* LXXI. 2015; 616: 569 - 574. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66607>
12. Ludvigsson J, Leffler D, Bai C et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43-52. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
13. Volta, U., Caio, G., Stanghellini, V. et al. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:194. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0194-x>
14. Guandalini S1, Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr* 2015; 166 (4): 805-11. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.039>
15. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity-a new disease with gluten intolerance. *Clinical Nutrition.* 2014.
16. García Rivera, David. Enfermedad celíaca del adulto: vías de diagnóstico habituales. Universidad de Valladolid T.F.G. dirigido por: Dr. Fernández Salazar Valladolid 2016; p.16. <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/18356>
17. Fernández Fernández, Sonia. Seguimiento de una cohorte de población infantil genéticamente pre-dispuesta (HLA-DQ2) para la enfermedad celiaca: Influencia de factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España 2014; 27-43. <https://eprints.ucm.es/30480/1/T36125.pdf>
18. Ludvigsson J, Bai J, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. 8, 2014, *Gut*, Vol. 63, págs. 1210-1228. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306578>
19. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity. *Clin Nutr* 2015; 34 (2): 189-94.
20. Navarro E, Araya M. Sensibilidad no celíaca al gluten. Una patología más que responde al gluten. *Rev Med Chile* 2015; 143: 619-26. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000500010>.

21. Kochhar GS, Singh T, Gill A, Kirby DF. Celiac disease: Managing a multisystem disorder. *Cleve Clin J Med.* 2016 Mar;83(3):217-27. doi: 10.3949/ccjm.83a.14158. 10.3949/ccjm.83a.14158
 22. Rashid M, Lee J. Serologic testing in celiac disease: Practical guide for clinicians. *Can Fam Physician.* 2016;62(1):38-43. <https://www.cfp.ca/content/62/1/38.short>
 23. Downey L, Houten R, Murch S, Longson D; Guideline Development Group. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2015;2;351:h4513. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4513>
 24. Aldaghi MA, Dehghani SM, Haghghat M. Evaluation of the correlation between ttg-iga titer and duodenal biopsy findings in children with suspected celiac disease. *Iran J Pediatr.* 2016 Feb;26(1):e3615. doi: 10.5812/ijp.3615. 10.5812/ijp.361
 25. Oxentenko A, Murray J. Celiac Disease: Ten Things That Every Gastroenterologist Should Know. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;13(8):127-129. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.024>
 26. CCSS. (2019). Protocolo de Atención clínica: Atención de la persona con enfermedad celiaca. 08/02/21, de BINASS Sitio web: <https://www.binasss.sa.cr/enfermedadceliaca.pdf>
 27. Ministerio de Salud. (2014). NORMA NACIONAL DE ATENCIÓN A PERSONAS CON ENFERMEDAD CELIACA. 08/02/21, de Ministerio de salud Sitio web: <http://www.pgrweb.go.cr/DOCS/NORMAS/1/VIGENTE/D/2010-2019/2010-2014/2014/12F48/FBBFA.HTML>
 28. Javier Molina-Infantea, Santos Santolariab, Miguel Montorob, María Estevec,d, Fernando Fernández-Bañaresc. (2014). Sensibilidad al gluten no celiaca: una revisión crítica de la evidencia actual. 09/02/21, de PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA Sitio web: [https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-sensibilidad-al-gluten-noceliaca-S021057051400051X#:~:text=La%20sensibilidad%20al%20gluten%20no%20celiaca%20\(SGNC\)%20es%20una%20entidad,la%20enfermedad%20celiaca%20\(EC\)](https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-sensibilidad-al-gluten-noceliaca-S021057051400051X#:~:text=La%20sensibilidad%20al%20gluten%20no%20celiaca%20(SGNC)%20es%20una%20entidad,la%20enfermedad%20celiaca%20(EC))
 29. FELIPE MOSCOSO J.a, RODRIGO QUERA P. (2015). Enfermedad Celiaca: revision. 08/02/21, de Elsevier Sitio web: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-enfermedad-celiaca-revision-S0716864015001261>
- vv

OSTOMÍAS DE ALTO GASTO EN PACIENTES ADULTOS HIGH - OUTPUT STOMA IN ADULT PATIENTS

Sofía Segreda Castro ¹ Cristine Segura Araya ²

¹ Médico general y nutricionista. Trabajador independiente, San José Costa Rica
² Médico general. Trabajador independiente, San José Costa Rica

Contacto: sofi_segreda@hotmail.com cristine_22@hotmail.com

RESUMEN

La ostomía de alto débito es una de las complicaciones que pueden presentar los pacientes portadores de patologías que requieran la construcción de un estoma. A través de los años, se ha visto un incremento en la necesidad de establecer no solo una definición clara sobre este concepto, sino también un consenso en cuanto a su manejo.

Portar un estoma puede ser una condición temporal o permanente. Esta situación aumenta el riesgo de consecuencias negativas, ya sea a corto o a largo plazo y puede significar un aumento en los costos de servicios de salud al ser una patología de difícil manejo y que requiere constante monitoreo.

Palabras clave: Enfermedad celiaca, gluten, absorción intestinal, desnutrición.

ABSTRACT

High - output stoma is one of the complications that can be present in patients with pathologies that require a stoma. Over the years, there has been an increase in the need to establish not only a clear definition of this concept, but also a consensus regarding its management.

Carrying a stoma can be a temporary or a permanent condition. This increases the risk of negative consequences, either in the short or long term, since it can mean an increase in the costs of health services as it is a pathology that is difficult to manage and requires constant monitoring.

Keywords: High output stoma, nutrition, complications, psychology, treatment.

Cómo citar:

Segreda Castro, S., & Segura Araya, C. (2021). Ostomías de alto gasto en pacientes adultos. Revista Ciencia Y Salud, 5(1), Pág. 102 - 110.

Recibido: 22/Oct/2020

Aceptado: 10/ene/2021

Publicado: 15/feb/2021



INTRODUCCIÓN:

El término ostomía intestinal se refiere al acto quirúrgico en donde se exterioriza una porción de intestino hacia la pared abdominal con el fin de crear una nueva manera de eliminar desechos del cuerpo o una vía de alimentación como consecuencia de alguna condición médica que padezca el paciente (1) (2). De hecho, es un procedimiento no tan infrecuentemente realizado. En países como Estados Unidos se efectúan más de 100 000 de estas cirugías al año (3).

La formación de un estoma está indicado en diferentes patologías como por ejemplo la enfermedad de Crohn refractaria al tratamiento farmacológico, enfermedad vascular y neoplasias. Muchas de las cirugías citadas anteriormente involucran la formación de una ostomía para aliviar síntomas, proteger una anastomosis con alto riesgo de fuga y manejar la incontinencia secundaria (4).

Aunque se sabe que los portadores de ostomías tienen una limitación mínima en sus actividades de vida diaria (4), se pueden presentar diversas dificultades, estimándose una incidencia de 21 - 70% (3). Algunas de las complicaciones citadas en la literatura son várices periestomales, hernia paraestomal, ostomía de alto gasto, prolapso, alteraciones dermatológicas, infecciones, estenosis, retracción, entre otras (4).

Durante los primeros días posteriores a la formación del estoma, en condiciones normales, el flujo de heces se ve aumentado para posteriormente sufrir una adaptación intestinal y en consecuencia disminuir rápidamente la expulsión de materia fecal. Cuando esta adaptación es prolongada o falla, los pacientes pierden grandes cantidades de fluidos, presentando así lo que se conoce como ostomía de alto débito, en la cual se pierden grandes cantidades de sodio, magnesio y agua; y además pueden presentarse otras complicaciones como pérdida de peso por malabsorción y subnutrición (4) (5). De hecho, la ostomía de alto gasto se ha identificado como precursor de deshidratación y disfunción renal, con una incidencia de aproximadamente 1-17% y un porcentaje de readmisión hospitalaria de 4-43% (4). A su vez, se ha registrado que en las personas portadoras de ileostomías, aproximadamente el 16% desarrollará de forma temprana un alto gasto y el 7% de estos individuos podría presentar esta condición de forma prolongada, requiriendo un manejo continuo (6). Por todo lo anteriormente explicado, se considera un tema de suma importancia para ser estudiado e investigado.

DEFINICIÓN:

Ostomía se refiere al término utilizado para el procedimiento quirúrgico en el cual se realiza la apertura (estoma) de una o dos vísceras huecas, por lo tanto existe una gran variedad de ostomías, como por ejemplo: ileostomías, traqueostomías, ureterostomías, colostomías, entre otras. Si bien existen diversas razones para la confección de una colostomía o una ileostomía, algunas de sus indicaciones son: cirugía de urgencia para descomprimir una obstrucción distal, falla o resección del complejo esfinteriano anal, resección colorrectal en donde se realiza una anastomosis pero esta debe ser protegida, reducción en el paso de contenido fecal a través de un segmento de intestino que se encuentre comprometido por una patología.

Una ostomía con gasto adecuado debe tener un débito entre 600-800 ml diarios a través de una ileostomía. El límite a partir del cual se considera un alto gasto no está descrito de manera consensuada, pero se cree que una ileostomía de alto débito se define como el déficit mayor a 2000 ml en 24 horas, siendo contabilizado desde el post operatorio inmediato. Además, se pueden dividir según el tiempo de evolución en tempranas y tardías, encontrándose las primeras en una fase postoperatoria menor a tres semanas y las últimas en un período posterior a la cirugía mayor a tres semanas (4) (6) (7) (8) (17) (21).

CAUSAS DEL ALTO GASTO:

Distintos factores de riesgo podrían contribuir a la formación de un estoma de elevado débito, pero no se ha identificado una causa específica para su desarrollo. Algunos de los contribuyentes a esta condición son

el síndrome de intestino corto, fármacos, infecciones gastrointestinales, sepsis intraabdominal (4), obstrucción intestinal, íleo paralítico y absceso intraabdominal.

Otro elemento influyente en esta condición es la diabetes, la cual además de asociarse con complicaciones postoperatorias, también es un potencial factor para el desarrollo de una ostomía de alto débito, ya que disminuye la función motora y crea una proliferación bacteriana anormal, principalmente en intestino delgado, causando producción de gas y por ende elevación de la presión intestinal (9).

Por otro lado, en cuanto a los mecanismos influyentes de esta patología, se encuentra la deficiencia de ácido biliar, que inhibe la absorción lipídica y conlleva a cambios en la flora intestinal, teniendo como consecuencia el aumento en las excretas (9).

Por último, es de suma importancia recalcar que los pacientes con ostomías presentan cambios fisiológicos en su cuerpo. Estos cambios están en relación con la disminución en la absorción de agua, electrolitos y con la falta de continencia a la hora de expulsar las heces (21).

CITA PREQUIRÚRGICA:

Con el fin de reducir las complicaciones posteriores a la cirugía, se recomienda programar una cita prequirúrgica para marcar el sitio del estoma con el paciente en las posiciones supina, de pie y sentado. El estoma se posicionará sobre el recto abdominal en una superficie plana de 5 cm y se deben tomar en consideración diversos factores como el hábito corporal del individuo, la agudeza visual y destreza del cirujano, el tipo de ostomía (en asa vs terminal, colostomía vs ileostomía) y el contorno abdominal (evitar sitios quirúrgicos previos, pliegues cutáneos, la cicatriz umbilical, la zona en donde se coloca el cinturón).

Además, en esta cita es importante hablar con el paciente y sus cuidadores sobre las implicaciones a las que conlleva un estoma. Algunas de estas complicaciones se mencionan a continuación (24).

COMPLICACIONES:

Como se mencionó anteriormente, algunas de las complicaciones en las personas ostomizadas son el prolapso, hernia paraestomal, várices periestomales, alteraciones dermatológicas, estenosis, retracción e infecciones (4). No obstante, en los portadores de ostomías de alto flujo existen algunas dificultades muy importantes para tomar en consideración:

- A. Alteraciones dermatológicas periestomales: ocurren en el 43% de los pacientes ostomizados, siendo frecuentes en los portadores de ileostomías y de ostomías de alto gasto (3) (8). Además, se debe tomar en cuenta que con el fin de prevenir afecciones dermatológicas, el cirujano debe crear una colostomía de más de 1 cm o una ileostomía de aproximadamente 2-3 cm para así reducir el contacto directo entre los desechos y la piel (3).

En caso de que las personas presenten estas complicaciones, se puede utilizar terapia tópica para promover la cicatrización y proteger la piel, aplicar utensilios convexos que mejoren la protrusión del estoma y el anillo de barrera cutánea para mejorar el sistema de sellado y siempre tener en cuenta que el alto gasto puede dificultar el acople de las bolsas recolectoras. Si a pesar de todo lo anterior la afección persiste, deberá considerarse la exploración quirúrgica (3).

En este mismo grupo se encuentra la separación mucocutánea, que ocurre en el 28% de individuos en el post operatorio inmediato y se refiere a la disociación de la ostomía de la piel periestomal circundante. Generalmente se produce como consecuencia de una técnica inadecuada en donde se aplica tensión excesiva, pero también puede desencadenarse por diabetes, infecciones, abuso en la utilización del cauterio en mucosa o piel y factores que alteren la cicatrización (3).

La detección temprana y el manejo agresivo de la herida son vitales en el tratamiento de la separación mucocutánea. Cuando este defecto es pequeño, puede manejarse con materiales de relleno absorbentes como el talco, pero en defectos grandes o dehiscencia circunferencial se necesita la revisión quirúrgica para evitar complicaciones a largo plazo como la estenosis o retracción (3).

- B. Infección por *Clostridium difficile*: algunos factores de riesgo para padecer esta infección son múltiples comorbilidades, malnutrición, exposición hospitalaria, inmunosupresión, uso de inhibidores de bomba de protones, edad y pacientes que se someten a cirugía electiva. Las personas colectomizadas presentan un riesgo único de contraer esta afección por la disrupción física en la microflora colónica, reportándose cada vez mayor cantidad de casos de infecciones por este microorganismo y como consecuencia generándose un impacto negativo en los resultados post quirúrgicos de estas personas (10).
- C. Desbalance de fluidos y electrolitos: se considera la causa más frecuente de readmisión hospitalaria en el post operatorio temprano. Esta complicación es un factor de riesgo conocido para lesión renal aguda y enfermedad renal crónica. Algunos estudios sugieren que los individuos portadores de ileostomías presentan mayor probabilidad de deshidratación clínica en los primeros tres a ocho días posteriores a la cirugía, por lo que se debe tener extrema precaución en cuanto al balance hidroelectrolítico en este periodo de tiempo (3).
- D. Malabsorción de sales biliares: la resección ileal mayor a 100 cm produce una grave malabsorción de sales biliares que podría causar una reducción progresiva en la reserva de ácidos biliares, insuficiente solubilización de vitaminas liposolubles y grasas, produciendo un aumento en las excretas intestinales (17).
- E. Déficit de vitamina B12: la carencia de esta vitamina depende de la longitud de íleon reseccionado en cada persona, ya que su absorción se limita únicamente a esta porción de intestino. La extracción ileal mayor a 60 cm conllevará a una depleción de vitamina B12 en el organismo, pudiendo causar anemia megaloblástica o perniciosa (17).

MANEJO:

El manejo de las ostomías de alto gasto suele ser bastante retador tanto a nivel farmacológico como a nivel nutricional y su combinación con deshidratación y/o malnutrición es bastante frecuente, sobre todo en pacientes portadores de ileostomías. Entre los factores más importantes a tomar en cuenta para decidir el rumbo del tratamiento son la funcionalidad y la longitud del intestino remanente (8).

Es importante recalcar que más del 50% de los pacientes con estomas de alto débito necesitarán tratamiento médico prolongado y que hasta el 37% de estas personas podrían necesitar en algún momento nutrición parenteral y administración de fluidos (8). No obstante, previo al inicio del manejo nutricional y farmacológico, debe identificarse y tratarse la causa desencadenante del excesivo gasto (4).

- A. Tratamiento farmacológico: Los medicamentos mencionados a continuación son utilizados en estos individuos con el fin de reducir el gasto a través de sus diferentes mecanismos de acción, deben ser administrados anterior a la ingesta de cualquier tipo de alimento para que puedan cumplir su función (11).
 1. Inhibidores de bomba de protones: se unen de forma covalente a la hidrógeno potasio ATPasa por lo que ocasiona la inhibición irreversible en la excreción de ácido en el tracto gastrointestinal (12). En un estudio realizado por De Vries, et al., se utilizó omeprazol vía oral o intravenosa a dosis de 40 mg una o dos veces al día, con el fin de disminuir el alto débito y este mostró ser más eficaz que el placebo o la ranitidina (12).

2. Fármacos antimotilidad: son agonistas de receptores opioides que disminuyen la actividad del plexo mientérico y por ende enlentecen el tracto gastrointestinal (12). Estos agentes controlan el tiempo del tránsito intestinal y así maximizan la absorción de nutrientes (5).

De Vries, et al., utilizaron loperamida vía oral a dosis que varían desde 6 mg al día hasta 16 mg por día dividido en cuatro tomas (dosis máxima), con el objetivo de conseguir una reducción media de 22-45% en el gasto de la ostomía. También se ha estudiado el uso de codeína a dosis que van desde los 10 mg tres veces al día hasta máximo 20 mg tres veces al día vía oral, pero este medicamento presentó mayor tasa de efectos secundarios (12) (18).

3. Agentes que aumentan la respuesta adaptativa: teduglutida es un medicamento análogo del péptido 2 similar al glucagón (GLP-2) que actúa aumentando el flujo sanguíneo mesentérico, promoviendo el crecimiento de mucosa, disminuyendo la excreción de ácido y la motilidad gástrica. Este fármaco se administra por vía subcutánea y ha sido aprobado en falla intestinal crónica debida a síndrome de intestino corto. Se cree que esta droga podría disminuir el alto débito, sin embargo, al ser sumamente costosa debe reservarse únicamente para individuos refractarios al manejo farmacológico que se encuentren gravemente enfermos (13).

4. Antihistamínicos antagonistas del receptor α 2: estos medicamentos actúan mediante el bloqueo de la acción de la histamina en los receptores h2 de las células parietales en el estómago, lo que resulta en una baja de la secreción ácida (12).

Se sabe que el tratamiento con antihistamínicos como la ranitidina y cimetidina reducen la secreción gastrointestinal. Sin embargo, se prefiere la utilización de inhibidores de bomba de protones para también mitigar otros síntomas como reflujo gastroesofágico o tratar úlceras pépticas.

A pesar de lo descrito anteriormente, siempre se debe tener en cuenta que los medicamentos pueden causar efectos secundarios. Algunos de los causados por los inhibidores de bomba de protones son la hipomagnesemia y mayor riesgo de fracturas (12) (19) y entre los efectos causados por los antihistamínicos antagonistas del receptor α 2 se encuentran la taquifilaxia con el uso intravenoso desde las primeras 42 horas de administración, somnolencia, letargo y confusión (20).

En cuanto a las dosis de estos agentes, se ha comprobado que la utilización de ranitidina 150 mg al día vía intravenosa o de cimetidina 200-800 mg al día vía intravenosa disminuye significativamente la producción estomal (12).

5. Electrolitos: El paciente debe aprender a reconocer los síntomas de deshidratación, entre los cuales se encuentran debilidad, boca seca, espasmos musculares, reducción en la micción, sed, mareos y además monitorizar el gasto a través del estoma. En esta misma línea, el individuo debe registrar todas las ingestas, excretas y vigilar su peso; mientras que el personal en salud debe realizar análisis de sodio urinario, perfil electrolítico que incluya magnesio y marcadores nutricionales (17).

6. Colestiramina: Secuestra ácidos biliares no absorbidos y disminuye la absorción de cationes divalentes. Se debe tener en cuenta que su uso prolongado, especialmente posterior a la resolución de la patología desencadenante del alto gasto, puede llevar a malabsorción de cationes divalentes y vitaminas liposolubles. La dosis recomendada de colestiramina es de 2 - 4 g dos veces al día (22) (4).

7. Octreótido: Aumenta la absorción de sodio y agua, disminuye el tránsito intestinal, sin embargo, reduce la síntesis de proteínas dificultando la adaptación intestinal y eleva el riesgo de cálculos biliares, por lo tanto únicamente se recomienda su uso si luego de dos semanas con los tratamientos mencionados anteriormente, el alto gasto continúa (22).

Por último, en cuanto al manejo de fluidos y electrolitos, en el año 2015 Arenas, J., et al., desarrollaron este tema en el protocolo para la detección y manejo nutricional en estomas de alto gasto, en donde se propone

lo siguiente (4):

1. Detección y tratamiento de la causa desencadenante.
 2. Etapa I o tratamiento inicial: se debe disminuir la pérdida de electrolitos y restringir la ingesta de fluidos a 500-1000 ml/día, siendo las bebidas isotónicas la mejor opción y teniendo que evitar los líquidos hipotónicos como: alcohol, té y café. Además, debe valorarse hidratación intravenosa, loperamida previo a las comidas y dependiendo de los resultados en los laboratorios podría requerirse suplementación vía oral o intravenosa de electrolitos y vitamina B12. Posterior a lo citado anteriormente, se determina el gasto estomal durante 48-72 horas, si el alto gasto se resolvió en este lapso de tiempo, se puede aumentar la ingesta oral de líquidos y modular los medicamentos.
 3. Etapa II: si permanece el alto débito a través de la ostomía se realiza tratamiento de seguimiento. En esta etapa se continúa con la misma restricción hídrica mencionada y se inicia ingesta de sales de rehidratación oral de 500-1000 ml/día como la única fuente de fluidos vía oral. También se aumenta la dosis de loperamida hasta máximo 16 mg/día, se inicia con omeprazol o se aumenta la dosis si se encontraba prescrito anteriormente y si el enfermo presenta malabsorción de grasas podría considerarse el uso de colestiramina 4 g dos veces al día previo al desayuno y cena. Es muy importante continuar con el monitoreo del paciente y brindar suplementación electrolítica en caso de ser necesario. Si luego de 48-72 h el paciente continúa con un elevado gasto a través de la ostomía se continuará con la siguiente etapa.
 4. Etapa III: al llegar a este estadio se continúa con el monitoreo de ingesta de fluidos, se indica suplementación de vitaminas lipo e hidrosolubles, se mantiene la loperamida y se agrega codeína antes de las comidas si no existe contraindicación. Si la malabsorción de grasas persiste, se recomienda incrementar la dosis de colestiramina. Si luego de dos semanas el gasto es mayor a 2000 ml, se puede agregar octreótido, pero si en 3-5 días no ha sido efectivo se suspenderá el tratamiento con este agente.
- B. Nutrición: el objetivo de la terapia nutricional es mejorar la consistencia y disminuir el volumen de materia fecal. Los planes dietéticos deben ser individualizados y basados en las necesidades de cada paciente, manteniendo una adecuada hidratación y considerando la posible necesidad de nutrición parenteral (5). A pesar de ello, los profesionales encargados del manejo de estas personas, debe tomar en cuenta que la nutrición parenteral se asocia con mayores efectos metabólicos, complicaciones y estancias hospitalarias prolongadas, por lo que se reserva únicamente para pacientes que no logren llenar los requerimientos por vía enteral (14).

Por otro lado, los pacientes con 60-100 cm de yeyuno intactos podrían presentar grandes gastos estomales y absorber menos del 35% de la energía disponible, requiriendo así la nutrición parenteral (14). Además, las guías ASPEN recomiendan un aporte proteico de 1.5-2.0 g/Kg/día y energético de 35-60 Kcal/kg/día para síndrome de intestino corto con yeyunostomía terminal. Aunado a esto, debe tomarse en cuenta tanto la ingesta del paciente como el volumen perdido a través del estoma para realizar el cálculo de todos los requerimientos nutricionales (5).

En esta misma línea, se recomienda que el paciente realice pequeñas ingestas de alimentos cada 3-4 horas, evite el consumo de líquidos durante las comidas, aumente temporalmente el contenido de sal en los alimentos para así promover la reabsorción de líquidos y que prolongue la inclusión dietética de fibras y vegetales a más de 6-8 semanas posterior a la construcción estomal, ya que en estas personas la adaptación intestinal se encuentra retardada. Sin embargo, se conoce muy poco sobre el uso de fibra soluble en esta población, pero se sabe que la fibra insoluble se encuentra contraindicada en ellos por el riesgo de obstrucción intestinal (4).

Por último, el Glutapak, es un suplemento utilizado en nutrición parenteral en el que cada 15 g de polvo contiene 10 g de L-Glutamina, 5 g de maltodextrina y 100 millones de unidades formadoras de colonias de *Lactobacillus reuteri* y se encuentra indicado para la protección y restauración de la salud intestinal,

síndrome de intestino corto, malabsorción, diarrea, intolerancia gastrointestinal, pacientes con nutrición parenteral, entre otros (23).

PSICOLOGÍA EN PACIENTES OSTOMIZADOS:

Como se ha mencionado, el componente psicológico es esencial para lograr una adecuada recuperación en estos individuos. Al experimentar algún tipo de cambio corporal, la persona se verá afectada física y mentalmente, por lo que es importante llevar un seguimiento psicológico individualizado con cada uno de ellos (15).

El portar un equipo colector se asocia a sentimientos negativos, que incluyen desde la vergüenza, tristeza, miedo y desamparo, menor optimismo, esperanza y relaciones familiares en las que hay tensión por la nueva condición del paciente. Todos estos sentimientos pueden originar vivencias de tipo auto despreciativas, deterioro de la autoimagen y trastornos de identidad que pueden ligar sentimientos de pérdida de salud y de autoestima, incluso de mutilación. Por lo anteriormente explicado, los individuos que presentan esta condición se ven realmente forzados a moldear su estilo de vida y aprender a construir nuevas maneras de interacción consigo mismos y con su entorno (15) (16).

Por otro lado, se sabe que el enfrentar cambios en el cuerpo genera sentimientos de ansiedad, angustia y depresión, debido a que los pacientes experimentan temor para relacionarse con otras personas de manera espontánea y libre. Según dos estudios realizados por Duque, et al., y Michelato, et al., existe evidencia que demuestra que factores como buenas relaciones sociales, ausencia de problemas psicológicos, actividades de ocio y ausencia de otros problemas relacionados a la salud ayudan a mejorar la calidad de vida, logrando un mejor enfrentamiento al nuevo entorno tanto físico como psicosocial (15) (16).

Así mismo, se debe orientar al paciente de manera integral hacia su nueva realidad o estilo de vida por medio del abordaje cognitivo especializado e interdisciplinario, incluyendo la ayuda por parte de enfermería, educación por parte del médico y la vivencia del proceso por experiencia de otros pacientes; todo esto con el fin de fortalecer las necesidades de la persona y promover el afrontamiento de la situación de una manera más eficaz por medio de la recuperación emocional, física y social (15) (16).

Es de suma importancia preparar al individuo desde antes de la realización de la cirugía, ya que presentará sentimientos de angustia y desesperanza a lo desconocido, por lo que el apoyo psicológico es vital, para así trabajar áreas que le ayuden a elaborar distintas destrezas frente a la enfermedad y conllevarla por medio de orientación constante.

Por último, en el postoperatorio es indispensable continuar con ayuda especializada en la cual también se le brinde educación y cuidados del estoma, con los cuales el paciente será capaz de afrontar de manera competente la identificación de complicaciones y problemas para poder llegar a la solución adecuada (15) (16).

CONCLUSIONES:

La realización de un estoma es un procedimiento que puede originar diversas complicaciones importantes para tomar en consideración en todo momento y así poder brindar un adecuado manejo.

Entre las consecuencias post quirúrgicas de un estoma se encuentra la transformación de una ostomía con débito normal en una de alto gasto. Se sabe que pacientes con esta condición tienen un incremento en la morbimortalidad y readmisión hospitalaria, lo cual se traduce en mayor costo para los sistemas de salud, ya que se requiere un manejo estricto en donde participen profesionales en medicina, nutrición, enfermería y psicología.

Actualmente se cuenta con muy pocos estudios sobre esta condición, por lo que se considera necesario realizar mayor investigación en cuanto al abordaje de la misma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Merizalde, C. Larco, B. Cuidados del paciente con ostomía en centros geriatricos. Campaña “yo te integro”. Proyecto integrador. 2019.
2. McGee M. Estomas. JAMA Network. 2016 mayo; 315(18).
3. Murken, D. Bleier, J. Ostomy-related complications. Clinics in colon and rectal surgery. 2019; 32(3).
4. Arenas J. López, C. Abilés, J. Rivera, R. Gándara, N. Utrilla, P. Protocol for the detection and nutritional management of high-output stomas. Nutrition Journal. 2015; 14(45).
5. Lee, Y. Kweon, M. Park, M. Nutritional management of a patient with a high-output stoma after extensive small bowel resection to treat Crohn’s disease. Clinical nutrition research. 2019 julio; 8(3).
6. Goodey A. Colman, S. Safe management of ileostomates with high-output stomas. British Journal of Noursing. 2016 Agosto; 25(22).
7. Park J. Gessler, B. Block, M. Angenete, E. Complications and morbidity associated with loop ileostomies in patients with ulcerative colitis. Scandinavian Journal of Surgery. 2017 mayo; 107(1).
8. Kristensen K. Qvist, N. The acute effect of loperamide on ileostomy output: A randomized, double-blinded, placebo-control, crossover study. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. 2017 junio; 121(6).
9. Takeda M. Takahashi, H. Haraguchi, N. Miyoshi, N. Hata, T. Yamamoto, H. et al. Factors predictive of high-output ileostomy: A retrospective single-center comparative study. Surgery Today. 2018 diciembre; 49.
10. Gaertner, W. Madoff, R. Mellgren, A. Kwaan, M. Melton, G. Postoperative diarrhea and high ostomy output impact postoperative outcomes after elective colon and rectal operations regardless of Clostridium difficile infection. The American Journal of Surgery. 2018 diciembre; 210(4).
11. Liu M. Tang, H. Yang, H. Chang, S. Is jejunostomy output nutrient or waste in short bowel syndrome? Experience from six cases. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 2016; 25(2).
12. De Vries F. Reeskamp, L. Van Ruler, O. Van Arum, I. Kuin, W. Dijkstra, G. Systematic review: Pharmacotherapy for high-output enterostomies or enteral fistulas. Wiley. Alimentary, Pharmacology and Therapeutics. 2017 Abril; 46(3).
13. Rowe, K. Schiller, L. Ileostomy diarrhea: Pathophysiology and management. Taylor and Francis Group. 2020; 33(2).
14. Nagar A. Mehrotra, S. Yadav, A. Mangla, V. Lalwani, S. Mehta, N. Nundy, S. Distal bowel re-feeding in patients with proximal jejunostomy. The Society for Surgery of The Alimentary Tract. 2018 Mayo; 22(7).
15. Duque, P. Campiño, S. Vivencias de las personas portadoras de ostomía digestiva. Ciencia y Enfermería. Revista Iberoamericana de Investigación. 2019 Octubre; 25(10).
16. Michelato N. Dos Santos, M. Rodrigues, S. Galvao, C. Megumi, H. Aspectos psicológicos de pacientes ostomizados intestinales: Revisión integrativa. Revista Latinoamericana de Enfermagem. 2017; 25.

17. Arenas, J. Abilés, J. Utrilla, P. El alto débito por las ostomía: implicaciones clínicas, detección y manejo. 2015.
18. Vademecum. Vademecum (Online).; 2018 (citado 2020 12 20). Disponible en: <https://www.google.co.cr/amp/s/www.vademecum.es/amp/principios-activos-loperamida-a07da03>
19. De la Coba, C. Arguelles-Arias, F. De Argila, C. Júdez, J. Linares, A. Ortega-Alonso, A. et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. 2016 Abril; 108 (4).
20. Chaves, N. Nivia, D. Uso de inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2 de histamina como profilaxis en úlceras por estrés: una práctica justificada? Revista Colombiana de Enfermería. 2015 Octubre; 11
21. Zarate, A. Medina, S. Escuela de Medicina Universidad Finis Terrae (Online).; (citado 2020 12 20). Disponible en: <https://mefinis.cl/img/manuales/ostomias.pdf>
22. Arenas, J. Abilés, J. Moreno, G. Goitia, B. Navarro, P. Adán, N. Ostomías de alto débito: detección y abordaje. Nutrición Hospitalaria. 2014 Diciembre; 30 (6).
23. Victus. Cencomex (Online).; 2018 (citado 2020 12 22). Disponible en: <https://www.cencomex.cl/wp-content/uploads/2018/02/FICHA-TÉCNICA-GLUTAPAK-R-75555.pdf>
24. Rivet, E. Ostomy Management A Model of Interdisciplinary Care. Science Direct. 2019 Octubre; 99 (5).

