

CIENCIA & SALUD UCIMED



COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
UCIMED



Revista Bimestral

Junio - Julio 2021
Volumen 5 / Número 3
ISSN 2215 - 4949

www.revistacienciaysalub.ac.cr



CEC-UCIMED

Un Comité Ético Científico independiente con:

- Experiencia sólida de más de 20 años
- Más de 550 estudios biomédicos revisados
- Equipo profesional de amplia experiencia

¿Qué es un Comité Ético Científico? Es una organización independiente, integrada por profesionales médicos/científicos y miembros no médicos/no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en una investigación clínica y proporcionar una garantía pública de esa protección a través, entre otras cosas, de la revisión y aprobación/opinión favorable del protocolo del estudio, la capacidad del investigador(es) y lo adecuado de las instalaciones, métodos y material que se usarán al obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del estudio .

El Comité Ético Científico de la UCIMED (CEC-UCIMED), fue fundado en el 2000 siendo pionero en el país, cubriendo la necesidad que el sector privado tenía en la aprobación y seguimiento de estudios de investigación clínica. Nuestro equipo está constituido por un grupo de profesionales en diversas especialidades de áreas como medicina, farmacia, derecho, expertos en bioética e investigación biomédica.

El CEC-UCIMED, se encuentra acreditado por el Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS) y además está afiliado a la Office for Human Research Protections de los Estados Unidos. Asimismo, en nuestro país los Comités Ético Científicos (así como investigación biomédica como tal), están regulados por la ley Reguladora de Investigación Biomédica (Ley # 9234) y su reglamento (39061-S), los cuales brindan una seguridad jurídica y crea una estructura de control y supervisión.

Nuestra regulación nos permite revisar/aprobar investigaciones, tanto de tipo observacional como intervencional (con medicamentos, dispositivos o procedimientos que conlleven una intervención en el participante). En nuestros 20 años de gestión, hemos aprobado más de 500 investigaciones biomédicas, en diversas áreas terapéuticas, tales como neurología, endocrinología, cardiología, pediatría, oncología, inmunología, SARS COV2, reumatología, vacunas, entre otras; así como en el campo de los dispositivos médicos.

En el CEC-UCIMED nos enfocamos en la protección de los participantes de las investigaciones que aprobamos, garantizando la validez científica de las investigaciones y velando continuamente por los derechos, intereses y seguridad de los participantes; lo que nos permite asegurar a la población costarricense, una gestión basada en el cumplimiento de los más altos estándares éticos científicos, nacionales e internacionales. Además, contribuimos con la enseñanza de la bioética en investigación, orientando a los estudiantes y profesionales en el quehacer del campo de la investigación biomédica.

CRÉDITOS

Dirección Editorial.

Editor en jefe: Dr. Sebastián Ospina Henao
Directora editorial: Licda. Kathya Arrieta Moreira

Consejo de Redacción.

Lic. Alexis Carvajal Vargas
Dr. Daniel Salas Camacho
Lic. Giovanny Garita Meneses
Licda. Jeannette Zúñiga Quesada
Dr. Julio Mora Campos
Dra. Karla Mora Rodríguez
MBA. Karol Palavicini López
Dra. María Calvo Castro
Dra. María del Carmen García González
Dra. Natalia Bastos Soto
Dr. Yader Sandoval Hidalgo

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

- Hepatitis autoinmune: manifestaciones, diagnóstico y tratamiento.....6
- Métodos de medición de la presión arterial..... 18
- Efectos adversos en pacientes sometidos a procesos transfusionales.23
- Fisiopatología y presentación clínica del hiperaldosteronismo primario. Revisión de tema.35
- Evidencia de Tiotropio en asma. 42
- Psoriasis: revisión bibliográfica.52
- Síndrome de Intestino corto. Revisión sistémica. 60

- El gran imitador: revisión bibliográfica de la lepra.....77
- Mecanismos subyacentes a la linfopenia en la infección por SARS CoV-2, y su relación con la severidad de la enfermedad. 86
- Aspectos relevantes de la infección por Streptococcus agalactiae. 95

Hepatitis autoinmune: manifestaciones, diagnóstico y tratamiento.

Autoimmune Hepatitis: manifestations, diagnosis and treatment.

Sofia Rojas Diaz ¹ Carolina Jiménez Martínez² Viviana Saenz Ramírez ³ Kimberly Arias Amador ⁴

¹ y ² Médico general trabajador independiente, San José, Costa Rica ³ Médico general. Trabajador independiente, Heredia Costa Rica ⁴ Médico general. Trabajador independiente, Cartago Costa Rica.

Contacto: rojasdiazso@hotmail.com

RESUMEN

La hepatitis autoinmune tiene distribución global, puede afectar a pacientes de ambos géneros y de todas las edades. La incidencia de hepatitis autoinmune varía según grupos étnicos y se ha asociado con predisposición genética, ocurre tras la exposición de antígenos y algunos factores que afectan la presentación de autoantígenos, la activación de inmunocitos y proliferación de células efectoras. Se han sugerido como desencadenantes algunos virus, bacterias y medicamentos. La clínica puede variar desde un cuadro asintomático hasta una hepatitis crónica o fulminante. El diagnóstico está basado en la exclusión de otras enfermedades hepáticas, la detección de manifestaciones clínicas y bioquímicas, aumento de inmunoglobulinas, presencia de autoanticuerpos e histología compatible (infiltrado de células plasmáticas en la zona peri-portal, presencia de células gigantes multinucleadas, necrosis en la interfase, infiltrado lobular con necrosis focal). Se clasifica en dos tipos con base en los auto-anticuerpos séricos presentes. La base del tratamiento es la administración de esteroides, principalmente prednisona; y el objetivo es alcanzar la remisión, resolución histológica y bioquímica y la desaparición de los síntomas clínicos.

Palabras clave: Hepatitis autoinmune, ictericia, hepatitis crónica.

Cómo citar:

Rojas Díaz, S., Jiménez Martínez, C., Saenz Ramírez, V., & Arias Amador, K. Hepatitis autoinmune: manifestaciones, diagnóstico y tratamiento. Revista Ciencia Y Salud, 5(3), Pág.6-17. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.288>

Recibido: 15/ene/2021

Aceptado: 17/mar/2021

Publicado: 22/jun/2021



ABSTRACT

Autoimmune hepatitis has a global distribution; it can affect patients of both sexes and all ages. The incidence of autoimmune hepatitis varies according to ethnic groups and has been associated with genetic predisposition, occurs after exposure of antigens or other factors that affect the presentation of autoantigens, activation of immunocytes and proliferation of effector cells. Some viruses, bacteria and medications have been suggested as triggers. The clinic can vary from an asymptomatic condition to chronic or fulminant hepatitis. The diagnosis is based on the exclusion of other liver diseases, the detection of clinical and biochemical manifestations, increased immunoglobulins, presence of autoantibodies and compatible histology (infiltrated plasma cells in the periportal area, presence of multinucleated giant cells, necrosis at the interface, lobular infiltrate with focal necrosis). It is classified into two types based on the serum autoantibodies present. The basis of treatment is the administration of steroids, mainly prednisone; and the objective is to achieve remission, histological and biochemical resolution and the disappearance of clinical symptoms.

Keywords: Autoimmune hepatitis, jaundice, chronic hepatitis.

INTRODUCCIÓN

En 1955 Waldeström Joske describió por primera vez la hepatitis autoinmune como “hepatitis viral crónica”, al observar un tipo de hepatitis crónica que se presentaba principalmente en mujeres jóvenes y que asociaba infiltración de células plasmáticas en el hígado, alteraciones dermatológicas, amenorrea e hipergammaglobulinemia. Joske describió, en 1955 la presencia de anticuerpos antinucleares en hepatitis crónicas activas y en 1956, MacKay la denominó hepatitis lupoides, de forma errónea ya que no está relacionada con el lupus. En 1966, Whittingham demostró la asociación con anticuerpos anti-músculo liso, denominándola hepatitis crónica activa autoinmune (1).

Actualmente, la hepatitis autoinmune se considera una enfermedad inflamatoria y necrótica del hígado, la cual es crónica, progresiva, infrecuente y de etiología desconocida. Se caracteriza por alteraciones inmunitarias como la presencia de autoanticuerpos, hipergammaglobulinemia y buena respuesta al tratamiento inmunosupresor (1). A nivel patológico, se presenta con inflamación portal a lo largo del parénquima hepático e infiltración linfoplasmocitaria. Se cree que esta enfermedad ocurre en pacientes que están genéticamente predispuestos posterior a la exposición de un factor desencadenante, como una infección. El daño autoinmune se da por alteración de la función de los linfocitos T regulares, a través de mimetismo molecular contra un antígeno presente en la superficie de los hepatocitos. Esto produce inflamación, necrosis y fibrosis en el hígado (2).

La presentación clínica suele ser insidiosa y con síntomas generales, poco específicos, como náusea, fatiga, ictericia, dolor abdominal y artralgias; aunque podría presentarse también como una hepatitis aguda severa (2).

EPIDEMIOLOGIA

La hepatitis autoinmune tiene distribución global, puede afectar a pacientes de ambos géneros y de todas las edades, pero ocurre predominantemente en mujeres. En Suecia, el 76% de los casos ocurre en mujeres y en Estados Unidos la proporción de presentación de mujeres: hombres es 3,5:1. La edad de presentación en los hombres suele ser más temprana, con pico en la adolescencia; por el contrario, el pico de incidencia en la población femenina se da tras la menopausia. En los Estados Unidos, la hepatitis autoinmune afecta 100 000 a 200 000 personas y corresponde la causa de trasplante en el 4-6% de los trasplantes en adultos

y 2-3% en la población pediátrica (2).

La incidencia de hepatitis autoinmune varía según grupos étnicos y se ha asociado con predisposición genética. La prevalencia es mayor en pacientes caucásicos de la zona norte de Europa y en América del Norte, quienes usualmente presentan HLA-DRB1 (2).

En el año 2008, Jing Ngu et al, realizaron un estudio en Nueva Zelanda que incluyó a 494 170 (equivalentes al 12% de la población del país) se determinó hepatitis autoinmune en 123 pacientes. De los pacientes positivos para hepatitis autoinmune, el 96% era caucásicos, 71% era mujeres, y 72% tenía más de 40 años, concluyendo que la incidencia era mayor en mujeres de raza blanca mayores de 60 años (3).

FISIOPATOLOGIA

Previamente se creía que la HAI tenía una etiología viral en la cual los anticuerpos producidos por el cuerpo contra el virus producían un daño hepático. Posteriormente, se creía que posterior a un daño hepático causado por cualquier etiología, se producía una liberación de antígenos hepáticos que desencadenaba una respuesta inmune continua produciendo necrosis hepatocelular (4).

Actualmente se considera que la hepatitis autoinmune ocurre en pacientes con predisposición genética, tras exposición de antígenos y algunos factores que afectan la presentación de autoantígenos, la activación de inmunocitos y proliferación de células efectoras. Las variantes genéticas y los polimorfismos aumentan o disminuyen el riesgo de la enfermedad; sin embargo, poseer una mutación potencial que causa la enfermedad no significa que la enfermedad se vaya a manifestar. Algunos agentes como toxinas, virus y medicamentos se han sugerido como desencadenantes de la hepatitis autoinmune. Se considera que existe mimetismo molecular y actividad cruzada entre epítopos virales, medicamentos y antígenos hepáticos. Los desencadenantes podrían actuar varias veces antes de activar la hepatitis autoinmune; por este motivo podrían pasar muchos años desde que se empieza a desarrollar la enfermedad hasta que se manifieste. Actualmente se sabe que algunos virus (hepatitis A, hepatitis C, hepatitis E, sarampión, Epstein-Barr y el virus herpes simple), y algunos medicamentos (nitrofurantoína, melatonina, diclofenaco, propiltiouracilo y las estatinas) se asocian a hepatitis autoinmune (2, 5).

En un paciente sano, el equilibrio entre los linfocitos T reguladores específicos de antígeno hepático (CD4, CD25, FOXP3) y las células efectoras que comparten la especificidad por las mismas regiones auto antigénicas, resulta en tolerancia. Si se deterioran las células T o si las células efectoras responden mal al control, se pierde la tolerancia a los autoantígenos hepáticos, lo que lleva al inicio y progreso del daño hepático autoinmune. Aún no está claro si el colapso de la tolerancia inmune a los autoantígenos se debe solamente a una disminución en el número de linfocitos T reguladores funcionales o si también hay alteración en la capacidad de respuesta de los linfocitos efectores (6).

A pesar de que se ha descrito y se ha establecido asociación de autoanticuerpos en no órgano específicos como los anticuerpos antinucleares y los anti-músculo liso en los pacientes con hepatitis autoinmune, no se sabe la función exacta de estos anticuerpos en la patología de la enfermedad. Desde un punto de vista práctico, la hepatitis autoinmune se divide en dos subtipos de acuerdo con los anticuerpos presentes. La hepatitis autoinmune tipo 1 se asocia a anticuerpos antinucleares o a anticuerpos anti-músculo liso y el 58% de los pacientes con hepatitis tipo 1 presenta anticuerpos anti-antígeno soluble hepático o pancreático. La Hepatitis autoinmune tipo 2 se asocia a anticuerpos anti-LMK 1 o anti-citosol hepático. Los anti-LMK1 están dirigidos hacia varios epítopos de citocromos hepáticos, principalmente el CYP2D6; se ha demostrado reactividad cruzada entre varios virus, incluida la del virus de Hepatitis C. Esto sugiere que los virus pueden simularse entre sí y por reactividad cruzada con el epítipo CYP2D6 generar hepatitis autoinmune. El receptor de asiaglicoproteína es un autoantígeno capaz de iniciar la hepatitis autoinmune y presenta especificidad por la membrana del hepatocito; se han identificado anticuerpos hacia este receptor en pacientes con hepatitis autoinmune (6).

Los linfocitos T reguladores de la interacción hepatocito-autoantígeno se han descrito en pacientes con hepatitis autoinmune tipo 2 y actúan como guardianes de la respuesta inmune al controlar la proliferación y secreción de citoquinas inflamatorias como la interleucina 17 y el interferón. Se cree que también que controlan a las células B, porque se ha observado una relación inversa entre el número de células T reguladoras y los niveles de autoanticuerpos, como el anticuerpo microsomal anti-hígado y riñón de tipo 1, en la hepatitis autoinmune tipo 2 y como el anticuerpo anti-antígeno soluble hepático en la hepatitis autoinmune tipo 1. Si las células T reguladoras no ejercen control adecuado, las células efectoras no se revisan adecuadamente, los monocitos y macrófagos se reclutan y producen aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias. Los linfocitos natural killer también se reclutan en el sitio de daño hepático y brindan ayuda a los linfocitos CD8 efectoras. En ratones y humanos también se han visto implicadas en la patología de la hepatitis autoinmune las células Th17, las cuales secretan interleucina 17. Además, estos pacientes presentan un número aumentado de linfocitos T $\gamma \delta$; y la expresión de la molécula efectora granzima B correlaciona directamente con los niveles de alanina aminotransferasa y de bilirrubina, que son marcadores de daño hepático. La expresión inducida de las moléculas de antígeno leucocitario humano clase II en los hepatocitos hace que estas células puedan actuar como presentadoras de antígeno y contribuir a la perpetuación del daño hepático (6).

Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad tienen un rol en la hepatitis autoinmune, principalmente aquellos genes que codifican moléculas HLA, las cuales son cruciales para la generación de la respuesta inmune y la respuesta de los linfocitos T. El surco de unión peptídica de la molécula del complejo de histocompatibilidad mayor (MCH) tipo II está codificado por alelos que determinan la capacidad de activar inmunocitos. Los alelos que se han relacionado con una mayor susceptibilidad de hepatitis autoinmune en personas caucásicas en Europa y Norte América son DRB1*0301 and DRB1*0401, la secuencia que comparten está formada por 6 aminoácidos LLEQKR y se encuentra entre las posiciones 67 y 72 de la cadena de polipéptidos DR β de la molécula de MCH de clase II. La lisina "K" en la posición 71 es el determinante más importante de la susceptibilidad. Por otra parte, los alelos DRB1*0404 y DRB1*0405 son los alelos susceptibles en pacientes mexicanos, japoneses, chinos y argentinos; codifican una secuencia similar a la antes mencionada, con la excepción de que presenta una Arginina en la posición 71 y no una lisina. La arginina es un aminoácido que es similar en estructura a la lisina, por lo que la substitución de lisina-arginina no varía de forma importante las propiedades de la molécula del MCH clase II. La cadena de 6 aminoácidos del MHC limita la cantidad de péptidos que se pueden acomodar; sin embargo, hay múltiples autoantígenos o antígenos externos que pueden cumplir los requisitos estructurales y servir de péptidos inmunológicos (6).

Otro alelo asociado con hepatitis autoinmune es el DRB1*1301 en población de Sur América, este alelo codifica para ILEDER en las posiciones 67-72. La variación de la susceptibilidad a la hepatitis autoinmune en las diferentes regiones y grupos étnicos puede deberse a factores de las poblaciones indígenas nativas de cada zona. En Sur América, DRB1*1301 se asocia a infección por el virus Hepatitis A, y las personas con este alelo presentan una exposición prolongada al virus que puede favorecer el desarrollo de la hepatitis autoinmune (2).

Los promotores genéticos, tanto dentro como fuera del MHC tienen la capacidad de afectar la aparición de enfermedades y el fenotipo clínico, en sinergia con los alelos de susceptibilidad o en lugar de estos. El alelo DRB1*0401 produce una enfermedad menos severa, con menos relapsos y con presentación a edad más avanzada. Los polimorfismos del gen TNF- α , del promotor del gen Fas en la posición 670 y el gen del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos se han asociado a un aumento de la reactividad inmune, la gravedad de la hepatitis autoinmune y de la rápida progresión a cirrosis en pacientes caucásicos (6).

La destrucción de las células hepáticas se logra por citotoxicidad mediada por células y por citotoxicidad dependiente de anticuerpos. La primera depende de la expansión clonal de células T CD8 que causan lesión en los hepatocitos mediante la liberación de linfocinas, este mecanismo está regulado por las citocinas tipo 1. La segunda, dependiente de anticuerpos, está regulada por las citocinas tipo 2, las células T natural killer

logran la destrucción de los hepatocitos al unir su receptor Fc con un complejo antígeno-anticuerpo en la superficie del hepatocito. El mecanismo citotóxico predominante depende de la diferenciación fenotípica de la célula T CD4. (2)

Los defectos en el medio de las citocinas contrarreguladoras también pueden reflejar un número de células T natural killer intrahepáticas reducido y una falla de los linfocitos T reguladores (CD4 y CD25) para modular la proliferación de linfocitos CD8 y la producción de citoquinas. El reclutamiento y el tránsito intrahepático de los linfocitos T citotóxicos puede aumentarse mediante la regulación positiva de quimiocinas como CXCL16 y las células estrelladas hepáticas pueden transformarse en miofibroblastos por actividad inflamatoria, lo que estimula la fibrogénesis. Las proteínas de la matriz se acumulan en el hígado y retardan las acciones degradativas de las metaloproteinasas a medida que las células estrelladas se continúan activando de manera autocrina al transformar el factor de crecimiento β . Las perturbaciones en los mecanismos de contra regulación que influyen en la citotoxicidad, la respuesta inflamatoria y la apoptosis de las células efectoras y diana son la base de la aparición y la gravedad de la hepatitis autoinmune. La incertidumbre sobre el rol de las células T reguladoras en la patogénesis de la hepatitis autoinmune es un claro ejemplo de que aún se requiere estudiar la fisiopatología de la enfermedad para mejorar el diseño de las futuras terapias. La apoptosis es el principal mecanismo de la muerte de las células hepáticas y las características histológicas son consecuencia de la apoptosis hiperactiva medida por el receptor, a través de interacciones de ligando Fas-Fas. (2)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hepatitis autoinmune puede presentarse de diferentes maneras con un patrón fluctuante ya sea desde un cuadro asintomático, una hepatitis crónica o como un cuadro agudo de hepatitis. La clínica se caracteriza por reflejar un patrón inflamatorio a nivel hepático y es poco frecuente que se presente con un patrón colestásico (2).

Es importante un diagnóstico temprano para prevenir la progresión del daño hepático. La presentación aguda de la enfermedad se da en un 30-40% de los casos, sin embargo, la presentación como una hepatitis crónica es más frecuente (2).

El inicio del cuadro suele relacionarse con sintomatología inespecífica pero frecuentemente asociada a hepatopatías de etiologías distintas. Se pueden encontrar pacientes con un examen físico normal con estudios de laboratorio alterados y diagnosticados de manera incidental (7).

Los síntomas más comunes son la astenia, adinamia, anorexia, náuseas, dolor abdominal en hipocondrio derecho, artralgias, prurito. Lesiones a nivel de piel se dan en un 8-17% de los casos con una picazón maculopapular inespecífico en cara, brazos y tronco. Al examen físico se puede encontrar hepatomegalia en un 76% de los casos, esplenomegalia y telangiectasias (6).

En estados avanzados de la enfermedad se puede asociar una clínica de hipertensión portal como ascitis, encefalopatía hepática y un sangrado por varices esofágicas (8).

Un 14-44% de los pacientes presenta enfermedades autoinmunes extrahepáticas asociadas; sin embargo, se relaciona con pacientes de 60 años o más. Algunas de estas enfermedades son la tiroiditis autoinmune, enfermedad de Graves y Artritis Reumatoidea. También se asocian otras enfermedades dermatológicas como la psoriasis, vitíligo, eritema nodoso y liquen plano (2).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las hepatitis autoinmunes está basado en la exclusión de otras enfermedades hepáticas, la detección de manifestaciones clínicas y bioquímicas, aumento de inmunoglobulinas, presencia de autoanticuerpos e histología compatible. No existe un marcador patognomónico de la hepatitis autoinmune (2).

Bioquímica y pruebas de función hepática

La hepatitis autoinmune generalmente presenta un patrón de citólisis reflejado con el aumento de las transaminasas. Un aumento de la bilirrubina, la gammaglutamil transferasa y fosfatasa alcalina debe dirigir a descartar otras hepatopatías antes de pensar en una Hepatitis autoinmune (8).

La AST, ALT séricas y gamma globulina reflejan la severidad de la enfermedad y ayudan a dar un pronóstico inicial. Pacientes con casos de HAI severa sin tratamiento con niveles de AST 10 veces el límite superior, niveles de ALT séricos 5 veces el límite superior y niveles de gamma globulina 2 veces el límite superior, tienen una mortalidad del 40% a 6 meses (2).

En los casos de presentación aguda, las transaminasas (alanino aminotransferasa ALT y aspartato aminotransferasa AST) pueden presentar un aumento de 10 a 20 veces con respecto al límite superior normal y tener una relación de fosfatasa alcalina (FA) y AST menor a 1:5, mientras que en los pacientes con síntomas crónicos los niveles de transaminasas no se ven tan aumentados y la relación FA y AST es cercana a 1:2 (6).

En la electroforesis de proteínas se evidencia un aumento de gammaglobulinas por aumento de la IgG producto de la proliferación policlonal de linfocitos B.

Las concentraciones de IgG pueden ser mayores a 1.5 de su límite superior normal, mientras que las IgA e IgM se mantienen en rangos normales. El nivel de inmunoglobulinas se puede utilizar para dar seguimiento a la enfermedad y valorar una adecuada respuesta al tratamiento (8,9).

Autoanticuerpos

La presencia de autoanticuerpos se considera pilar importante para el diagnóstico; sin embargo, la ausencia de los mismo no descarta el diagnóstico.

Entre los principales o más frecuentes se encuentran anticuerpo antinuclear (ANA), anticuerpo contra el antígeno de la musculatura lisa (AML), anticuerpo contra las microsomas hepatorreñales (anti-LKM), anticuerpo contra el antígeno citosólico hepático 1 (anti-LC-1) y anticuerpo contra los antígenos hepáticos solubles (anti-SLA/LP). Estos anticuerpos no son específicos de la hepatitis autoinmune, sin embargo el anti-SLA/LP presenta el valor predictivo más alto por su alta especificidad (99%) y se ha asociado a un cuadro más severo con mayor probabilidad de recaída al suspender el tratamiento. El 80% de los adultos con HAI se les detecta el ANA y el 63% presenta AML, no obstante solo un 3% se asocia con la presencia de anti-LKM1 (8,10).

Los estudios de autoanticuerpos se realizan principalmente por medio de inmunofluorescencia (IFT), sin embargo, también se ha utilizado ELISA, Western Blot, Radio inmunoensayo. Los niveles de autoanticuerpos 1:40 en adultos y 1:20 en niños se consideran significativamente elevados (7).

Los niveles de anticuerpos no se utilizan para dar seguimiento a la enfermedad ya que no se sabe con certeza que evidencien o varíen proporcionalmente a la respuesta terapéutica (7,11).

Existen dos tipos de HAI, dependiendo de los anticuerpos que estén presentes:

- Tipo 1: presenta anticuerpos con ANA y AML
- Tipo 2: presenta anticuerpos anti -LKM1 usualmente en la ausencia de ANA y AML.

Sin embargo hasta un 20% de los casos de hepatitis autoinmune no presenta anticuerpo ANA, SMA ni anti-LKM1, que se conoce como Hepatitis autoinmune seronegativa (10).

Tabla 1: Anticuerpos asociados a hepatitis autoinmune

Autoanticuerpos con sus principales características asociados a la Hepatitis Autoinmune			
Autoanticuerpo	Localización Hepatocitaria	Enfermedad asociada	Subtipo de HAI
ANA	Nuclear	HAI/LES	1
ASMA	Citoplasma	HAI/ solapamiento HAI-CBP	1
P- ancas	Citoplasma	HAI/ vasculitis/ CEP	1
Anti- SLA/LP	Citoplasma	HAI	1
Anti- LKM-1	R.E	HAI/HC	2
Anti- LKM-3	R.E	HAI/ asociada a hepatitis C/D	2
Anti-LKM	R.E	HAI/ SPA_1/HC	2/SPA-1
Anti- LC1	Citoplasma	HAI/ HC?	2
Anti- M4	Membrana externa mitocondrial	HAI	1
Anti-R-ASGP	Membrana citoplasmática	HAI/CBP	1/2
<p>R.E: retículo endoplásmico, HC: hepatitis C, SPA-1: Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1.</p> <p>Tomado de J. A. ORTS COSTA, A. ZÚÑIGA CABRERA¹, I. ALARCÓN TORRES². (2004). Hepatitis autoinmune. AN. MED. INTERNA (Madrid), Vol. 21, N.o 7, pp. 340-354. J. A. ORTS COSTA, A. ZÚÑIGA CABRERA¹, I. ALARCÓN TORRES². (2004). Hepatitis autoinmune. AN. MED. INTERNA (Madrid), Vol. 21, N.o 7, pp. 340-354.</p>			

Histología

Una biopsia con cambios histopatológicos característicos de HAI es fundamental para realizar el diagnóstico (10). En la hepatitis autoinmune no existe un patrón histológico patognomónico, pero ayuda a determinar la gravedad de la enfermedad. Es importante recalcar que el tipo de lesión asociado a HAI puede estar presente en otras hepatopatías (8).

La hepatitis de interfase es el hallazgo característico de la HAI y es el lugar donde se encuentra una marcada diferencia entre la zona inflamatoria y el parénquima hepático sano. Si además de este hallazgo se encuentra el infiltrado de células plasmáticas, la biopsia puede guiar a un diagnóstico de hepatitis autoinmune (6).

Los hallazgos más característicos son: infiltrado de células plasmáticas en la zona peri-portal, presencia de células gigantes multinucleadas, necrosis en la interfase, infiltrado lobular con necrosis focal y con menor frecuencia, la aparición de rosetas de hepatocitos en el área peri-portal. Además, se evidencian cambios en el conducto biliar como colangitis destructiva y no destructiva; y en casos moderados y severos, fibrosis hepática. Frecuentemente se encuentra un fenómeno conocido como emperipolesis que se caracteriza por la entrada de linfocitos y células plasmáticas intactas dentro de células epiteliales, en este caso hepatocitos (7, 10).

La emperipolesis se encuentra en el 65% de los pacientes con HAI. El infiltrado de células plasmáticas se visualiza hasta en un 66% de los pacientes y las rosetas de hepatocitos en un 33%. La biopsia se considera uno de los pilares diagnósticos de la HAI, ya que permite identificar el grado de la enfermedad, valorar la inflamación y la fibrosis hepática. (10). Ayuda a descartar diagnósticos diferenciales ya que hasta un 20% de los pacientes puede presentar autoanticuerpos indetectables. La valoración histológica también puede ser utilizada durante el tratamiento para valorar la evolución de la enfermedad (6).

En pacientes asintomáticos se recomienda realizar una biopsia antes de la suspensión del tratamiento para valorar la presencia de inflamación o la presencia de cirrosis activa, ya que no se recomendaría el abandono del tratamiento (7). El resultado de las biopsias puede ayudar a determinar el riesgo de recidivas valorando

la actividad inflamatoria. Ausencia de infiltrados inflamatorios se asocia únicamente a un 20% de recidivas, sin embargo, si se evidencian infiltrados portales el riesgo de recidiva aumenta a un 50%. El 100% de recidiva se da en pacientes con actividad inflamatoria en la interfase (7).

Estudios de imagen

No hay hallazgos de imagen característicos para las hepatitis autoinmunes por lo que no se realizan de rutina, excepto en casos pediátricos en los que se realiza una colangiopancreatografía por resonancia magnética para excluir colangitis esclerosante (6,11).

Criterios diagnóstico

Algunos autores consideran criterios diagnósticos en los pacientes con clínica compatible asociado a una biopsia positiva y respaldada por (5,10, 12):

- Aumento de al menos una transaminasa (generalmente AST) o ALT al menos dos veces su valor superior normal.
- Al menos uno positivo: IgG aumentado, hipergammaglobulinemia, anticuerpos positivos (ANA, AML, anti LKM, anti LC1, anti SLA/LP).
- Descartar causas virales, farmacológicas, hereditarias, colestásicas y alcohólicas.

Los autoanticuerpos están presentes en un 90% de los casos, sin embargo, los únicos específicos para HAI son los anticuerpos anti-SLA, positivos en 10-30% de los casos.

En adultos, la concentración de autoanticuerpos es muy variada durante la enfermedad y no tiene relación con el grado de inflamación hepática, por lo que niveles bajos de autoanticuerpos no la descartan y en ausencia de otros hallazgos, niveles altos tampoco hacen un diagnóstico (7).

En casos pediátricos, los niveles de autoanticuerpos y la concentración de IgG sí se relacionan con la actividad de la enfermedad, por lo que se puede utilizar para monitorizar el tratamiento (7).

Actualmente, existe un sistema de puntuación simplificado para estandarizar el diagnóstico de HAI considerado altamente específico. Sin embargo, no es confiable en casos pediátricos, pacientes colestásicos o con hepatopatía grasa asociada (3,7).

Se incluyen cuatro parámetros: títulos de autoanticuerpos, niveles de IgG, criterios histológicos hepáticos y la exclusión de una hepatitis viral, donde el diagnóstico probable se da con una puntuación de 6 y se confirma con una puntuación igual o mayor a 7. Existe un sistema de puntuación original que es más complejo, donde se le asigna puntaje a la clínica, laboratorios e histología. Este sistema se puede aplicar tanto antes o después de que el paciente recibió tratamiento (8).

Tabla 2: Criterios simplificados para el diagnóstico de hepatitis autoinmune

Variable	Valor	Puntos
ANA o AML	>= 1:40	1
ANA o AML	>= 1:80	2
O anti LMK	>= 1:40	
O anti ALS	Positivo	
IgG	>Al límite superior normal	1
	>1.1 límite superior normal	2
Histología	Compatible con HAI	1
	HAI típica	2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2

>= 6 pts: HAI probable

>= 7 pts: HAI definitiva

Tomado de Morillas, R; Planas, R. (2012). Hepatitis Autoinmune. En Montoro, M; Pagán, J. Gastroenterología y Hepatología, Problemas comunes en la práctica clínica (pp.747 -758). España. Editorial Jarpyo, S.A.

CLASIFICACIÓN Y VARIANTES

Las hepatitis autoinmunes se clasifican según el perfil serológico:

Tabla 3: Clasificación de las hepatitis autoinmunes

	Tipo 1 (70-80%)	Tipo 2
Edad de presentación	Indefinida	Predominantemente jóvenes
Hombre: mujer	4:1	8:1
Niveles IgG	Altos	Variables
Niveles IgA	Normal	+/- IgA alta
Autoanticuerpos positivos	ANA, AML, AAA	LKM-1 +/- Anti ALC 1
Cirrosis a los 3 años	40%	80%
Fracaso del tratamiento	Infrecuente	Frecuente
Tratamiento a largo plazo	Variable	100%

Tomado de Morillas, R; Planas, R. (2012). Hepatitis Autoinmune. En Montoro, M; Pagán, J. Gastroenterología y Hepatología, Problemas comunes en la práctica clínica (pp.747 -758). España. Editorial Jarpyo, S.A.

Cabe destacar que hasta un 20% de las hepatitis autoinmunes no presentan anticuerpos positivos; se denomina HAI con anticuerpos negativos o hepatitis crónica criptogénica; y se diagnostica ante la buena respuesta a la terapia antiinflamatoria (6).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La hepatitis autoinmune debe ser diferenciada de otras causas de hepatitis crónicas. Específicamente la hepatitis causada por el Virus de Hepatitis C (VHC) la cual debe confirmarse con la detección de ARN ya que muestra interacciones con el sistema autoinmune con la presencia de anticuerpos frecuentemente encontrados en HAI. Se ha reportado hasta un 9-38% de ANA positivos y 5-91% de AML positivo. (J. A. Orts Costa et al., 2004)

Otras causas de hepatitis crónica a excluir son la ingesta abundante de alcohol y de medicamentos que pueden causar sintomatología y cambios histológicos de hepatitis crónica (J.A. Orts Costa et al., 2004).

En pacientes principalmente pediátricos se debe descartar Enfermedad de Wilson, que presenta además concentraciones elevadas de cobre y ceruloplasmina. (Heneghan et al., 2013)

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es disminuir la sintomatología y controlar el proceso inflamatorio que está ocurriendo en el hígado para lograr una remisión, prevenir que la fibrosis y la severidad de la enfermedad (14).

Existen criterios para valorar el requerimiento de tratamiento inmunosupresor (7,9):

Criterios absolutos:

- Aumento de AST >10 veces por encima del valor normal
- AST >5 veces el límite superior asociado a aumento de gammaglobulina 2 veces por encima del límite superior de normalidad
- Biopsia que demuestre cambios histológicos como necrosis en puente o necrosis de muchos acinos.

Criterios relativos

- Sintomatología
- AST <5 veces el valor normal
- Gammaglobulina menor a dos veces el valor normal
- Casos de hepatitis interfase

Todos los pacientes con HAI son candidatos a tratamiento de primera línea, excepto los que presenten una enfermedad inactiva ya sea por clínica, por laboratorio o por hallazgos histológicos (14).

En pacientes pediátricos, se debe iniciar tratamiento inmediatamente posterior al diagnóstico, ya que su evolución es más grave; inclusive un 50% de los casos presenta cirrosis en el momento del diagnóstico. La única excepción es que el paciente presente cirrosis sin signos de actividad inflamatoria ya que el tratamiento sería inefectivo (7).

Régimen de tratamiento

La base del tratamiento en las hepatitis autoinmunes es la administración de esteroides (principalmente prednisona), la cual puede utilizarse a dosis inicial de 40-60 mg/d como monoterapia o a dosis de 20-40 mg/d, al asociarla con azatioprina (50- 150 mg/d). Ambas terapias son igualmente eficaces, pero se ha visto preferencia a la combinada por reducción de los efectos adversos de los esteroides, principalmente considerando los pacientes geriátricos, con osteoporosis o con síndrome metabólico. Por otro lado, en casos de embarazadas, pacientes con alteraciones hematológicas o neoplásicas se prefiere la monoterapia para evitar la leucopenia producida por azatioprina (14).

El tratamiento de primera línea se basa en la clínica del paciente y en el grado de severidad; además de los siguientes requerimientos de tratamiento (12,14):

- Monoterapia con prednisona o prednisolona
- Se recomienda en pacientes donde se estima que el tratamiento va a ser menor a 6 meses o hay contraindicaciones para utilizar azatioprina.
- Prednisona o prednisolona en conjunto con azatioprina
- En algunas ocasiones se recomienda iniciar la azatioprina 2 semanas posterior al esteroide para valorar la respuesta a la prednisolona, sin embargo no hay una contraindicación para iniciar ambos medicamentos al mismo tiempo.
- Una vez lograda la remisión, se inicia la titulación de la dosis del esteroide con laboratorios control cada 2 semanas hasta lograr una dosis mínima o suspenderlo por completo y dejando una monoterapia con azatioprina.
- No se puede utilizar azatioprina en paciente con cirrosis descompensada o en enfermedad aguda y severa de HAI.
- Budesonida en conjunto con azatioprina
- No se recomienda en paciente con cirrosis asociada o en enfermedad aguda y severa de HAI.
- No se recomienda el uso de budesonida en pacientes que hicieron fallo terapéutico a la prednisona.

El tratamiento de segunda línea se utiliza cuando hay una falla terapéutica y en ocasiones se utilizan inhibidores de la calcineurina, mercaptopurina, rituximab o infliximab (14,15).

El objetivo del tratamiento es alcanzar la remisión, la cual se define con la resolución histológica y bioquímica; y la desaparición de los síntomas clínicos. Se acepta como remisión una disminución de AST a menos de dos veces del límite superior de normalidad. La normalización de las transaminasas se logra alrededor

de 3-6 m de tratamiento y la remisión histológica aproximadamente 3-6 meses después de la disminución bioquímica. El riesgo de recaída es de un 20% al posterior a lograr la remisión histológica (1).

El trasplante hepático está indicado en pacientes refractarios, intolerantes al tratamiento inmunosupresor, cuando se desarrolla una hepatopatía terminal o en los casos de insuficiencia hepática aguda grave que no responde a tratamiento en 1-2 semanas de tratamiento con glucocorticoides (7, 14).

CONCLUSIONES

La hepatitis autoinmune afecta principalmente al sexo femenino. La tolerancia entre los linfocitos T reguladoras y las células efectoras que comparten la especificidad por las mismas regiones autoantigénicas ocurre en pacientes sanos; si se pierde la tolerancia a los autoantígenos hepáticos se produce daño hepático autoinmune; esto se considera que ocurre tras la exposición a algunos agentes como virus, bacterias o medicamentos. La clínica de la hepatitis autoinmune puede variar, pero suele presentarse como un cuadro de astenia, adinamia, anorexia, náuseas, dolor abdominal en hipocondrio derecho, artralgias, prurito. Hasta un 44% de los pacientes presenta alguna otra enfermedad autoinmune. Para la determinación de los autoanticuerpos ANA, AML, anti LKM, anti LC1 y anti SLA/LP es importante hacer el diagnóstico, pero la ausencia de estos no descarta la patología y los niveles séricos no se utilizan para evaluar el progreso de la enfermedad. Deben excluirse otras causas de hepatitis para hacer el diagnóstico de hepatitis autoinmune, entre ellas hepatitis por virus C, alcohólica, medicamentosa y por enfermedad de Wilson.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis autoinmune [Internet]. Iscii.es. [citado el 9 de junio de 2021]. Disponible en: <https://scielo.iscii.es/pdf/ami/v21n7/revision.pdf>
2. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193-213.
3. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Geary RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women?: *Epidemiology of autoimmune hepatitis*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(10):1681-6.
4. de Mezerville Charles Gourzong Taylor. JQGVH. HEPATITIS AUTOINMUNE (PRESENTACION DE EN CASO Y REVISION DE TEMA [Internet]. BINASS Revista Medica de Costa Rica y Centroamérica. 2006 [citado el 12 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/577/art4.pdf>
5. Parés. A. Hepatitis autoinmunes [Internet]. Sociedad española de medicina de laboratorio. 2017-2018 [citado el 7 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.seqc.es/download/tema/24/5605/459198281/1469932/cms/tema-3-hepatitis-autoinmunes.pdf/>
6. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet*. 2013;382(9902):1433-44.
7. Morillas RM, Bargalló A. Hepatitis autoinmune. *Sem Fund Es Reumatol*. 2008;9(3):166-73.

8. Morillas R, Planas R. Gastroenterología y Hepatología, Problemas comunes en la práctica clínica. pp.747 -758: España. Editorial Jarpyo, S.A.; 2012.
9. Poblet GG, López-Manzanares JM. Hepatitis autoinmune [Internet]. Aeped.es. [citado el 9 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/hepatitis_autoinmune.pdf
10. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722
11. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editores. Sleisenger and fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management. 10a ed. Elsevier Health Sciences; 2015.
12. Velasquez y Enrique Arus Soler MI. Hepatitis autoinmune [Internet]. Revista Scielo. 2000 [citado el 7 de junio de 2021]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75232000000100008&lng=es&nrm=iso
13. Mallo-González N, López-Rodríguez R, Campos-Franco J, Abdulkader I, Otero-Antón E, Alende-Sixto MR. Síndrome overlap hepatitis autoinmune-cirrosis biliar primaria: a propósito de un caso. *An Med Interna*. 2008;25(3):122-4.
14. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722
15. D. JIV, M. JT, G. y. CB. Clasificación de hepatitis autoinmune [Internet]. *Gastrolat.org*. [citado el 9 de junio de 2021]. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2015n400009.pdf>

Métodos de medición de la presión arterial

Blood pressure measurement methods

Luis Diego Solano Vega¹, Stephanie Veronica Yagua Velasquez².

1 y 2 Médico general, trabajador independiente.

Contactos: syagua@me.com drdiegosolano@gmail.com

RESUMEN

La hipertensión arterial es una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial, por lo cual es una de los padecimientos con más estudios realizados para su conocimiento en la epidemiología, fisiopatología y sus riesgos asociados. Es fundamental que todo personal que trabaje en el ámbito de la salud tenga conocimiento básico de esta patología. En la actualidad hay cuatro maneras de medir la presión arterial (PA), dos de ellas es durante la consulta médica y las otras dos no se asocian en el momento de la visita médica. Cada una ellas tienen sus beneficios y sus desventajas, incluso se pueden complementar, lo más importante es saber cuándo utilizar un método u otro dependiendo de la situación y el paciente que estemos valorando.

Palabras Clave: Hipertensión arterial, Medición de presión arterial, Medición automática, Monitorización ambulatoria, Medición domiciliar.

ABSTRACT

Arterial hypertension is one of the most prevalent diseases worldwide, which is why it is one of the conditions with the most studies carried out to understand its epidemiology, pathophysiology and associated risks. It is essential that all personnel working in the health field have basic knowledge of this pathology. Currently there are four ways to measure blood pressure, two of them are during the medical consultation and the other two are not associated at the time of the medical visit. Each of them has its benefits and disadvantages, they can even complement each other, the most important thing is to know when to use one method or another depending on the situation and the patient we are assessing.

Keywords: Arterial hypertension, Blood pressure measurement, Unattended office blood pressure measurement, Home Blood pressure monitoring, Ambulatory blood pressure monitoring.

Cómo citar:

Solano Vega, L. D., & Yagua Velasquez, S. V. Métodos de medición de la presión arterial. Revista Ciencia Y Salud, 5(3), Pág. 18-22. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.279>

Recibido: 12/mar/2021

Aceptado: 24/may/2021

Publicado: 22/jun/2021



INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) continúa siendo la mayor causa evitable de enfermedad cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa en todo el mundo (1). Se estima que en el mundo hay 1130 millones de personas con hipertensión y la carga global de hipertensión está aumentando debido al incremento de la obesidad y al envejecimiento de la población y se calcula que hacia el 2025 afectará a 1.500 millones de personas, un tercio de la población mundial (2). La prevalencia de la HTA se está acrecentando con más rapidez en los países en desarrollo, donde el diagnóstico tardío y un control inadecuado contribuyen a la epidemia de enfermedades cardiovasculares (2).

El método auscultatorio, realizado por un observador entrenado con un esfigmomanómetro de mercurio, fue el método de elección principal por mucho tiempo en la toma de la PA en consulta, pero ha ido en desuso por su contaminación, lo que hace necesario la utilización de otras alternativas más modernas como la monitorización ambulatoria (1). En la actualidad, los esfigmomanómetros de tipo aneroide y los oscilómetro son más sencillos, baratos y útiles para el diagnóstico de la HTA, aunque estos métodos necesitan ser calibrados periódicamente y validados acorde con protocolos estandarizados (3).

Hay diferentes tipos de pacientes que pueden presentar HTA que se pueden dividir en cuatro clases: La primera es la HTA de bata blanca, la cual se da cuando la PA está aumentada durante la consulta y normal fuera de ella. La segunda es la HTA enmascarada, que se refiere a los pacientes con una PA normal en la consulta y elevada fuera de ella. La tercera es la normotensión verdadera que ocurre cuando la PA medida en consulta y fuera de ella es normal, mientras que la cuarta es la HTA persistente y se emplea cuando en ambas mediciones son anormales (3).

De modo que es de suma importancia en cualquier paciente determinar correctamente sus cifras de tensión arterial, para evaluar los riesgos relacionados. Por eso, conocer cuál de las cuatro técnicas de medición es la correcta y cuándo aplicarla constituye un aspecto de relevancia para el médico tratante, ya que es fundamental obtener la cifra de tensión arterial más precisa y real del paciente.

MÉTODOS Y MATERIALES

Se realizó una búsqueda de artículos científicos en la base de datos de PubMed y SciELO, además de artículos de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) y de la Asociación Americana del Corazón (AHA) con las palabras clave: “medición de la presión arterial”, “hipertensión arterial”, “medición automática y ambulatoria”. Se tomó en cuenta únicamente artículos en idioma inglés y español con fechas de publicación desde el año 2009 en adelante.

Métodos de medición de la PA

En la actualidad hay cuatro maneras de medir la PA, dos suceden durante la consulta médica y dos fuera de ella. Las que suceden durante la consulta son la medición de la PA realizada por el personal médico y la no presenciada. Las otras dos suceden fuera de la consulta o fuera de un ambiente hospitalario: la monitorización en domicilio (AMPA) y la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA).

Medición convencional en consulta

La medición auscultatoria de la PA por personal médico con los esfigmomanómetros semi-automáticos u oscilómetros son el método preferido para la obtención de la PA, estos instrumentos deben estar validados según protocolos estandarizados (4). Por eso es fundamental abordar cómo se obtiene una buena medición de este método.

Para obtener una buena medición, los pacientes deben permanecer sentados cómodamente en un lugar tranquilo durante cinco minutos antes de comenzar la medición de la PA, el manguito de presión debe adaptarse al perímetro del brazo, debe evitarse el consumo de tabaco y la cafeína en los 30 minutos previos (7). Hay que colocar el puño al nivel del corazón, con la espalda y el brazo apoyados para evitar incremen-

tos de la PA dependientes de la contracción muscular y el ejercicio isométrico (14). En la primera consulta, hay que medir la PA a todos los pacientes tras 1 y 3 minutos de bipedestación desde sentado para excluir la hipotensión ortostática, hay que considerar realizarlo en otras consultas en personas diabéticas, personas mayores o con otras enfermedades en la que la hipotensión ortostática es frecuente (5).

Si se usa el método auscultatorio, se debe colocar la membrana del estetoscopio sobre el latido del pulso braquial haciendo una ligera presión, el manguito se infla rápidamente palpando la arteria braquial o radial, hasta 30 mmHg superior a la desaparición del pulso y se debe desinflar despacio menor a 3 mmHg/seg, se utilizan los ruidos de Korotkoff de fase I y V para identificar la PA sistólica y diastólica respectivamente (15).

Hay que medir la PA sistólica y diastólica en ambos brazos en la primera consulta para detectar posibles diferencias. Tome como referencia el brazo con el valor más alto. Se deben registrar tres mediciones separadas 1-2 minutos y solo deben repetirse cuando entre las primeras 2 mediciones haya una diferencia mayor a 10 mmHg en la PA sistólica (14). La PA es el promedio de las últimas 2 mediciones. Una diferencia constante y significativa mayor a 15 mmHg de la PA sistólica se asocia con un incremento de riesgo cardiovascular (6), probablemente debido a una patología ateromatosa vascular.

En la práctica, las mediciones en la consulta convencional son imprecisas con frecuencia debido a dos factores significativos: el número bajo de mediciones y la reacción de “bata blanca” (7).

Según la Sociedad Española de Cardiología, se diagnostica HTA cuando la toma de PA con este método se da en múltiples ocasiones y en distintas visitas da mayor a 140/90 mmHg, exceptuando en los casos de HTA grave, como en una HTA grado 3, que es una PA mayor a 180/110 mmHg (7). La definición de la Caja Costarricense del Seguro Social de la hipertensión arterial en adultos es una persona de 18 años o más con presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) mayor o igual a 90 mmHg. Para diagnosticar a una persona como hipertensa se requiere de al menos dos valoraciones en diferentes ocasiones espaciadas entre sí por un tiempo prudencial de al menos un mes (16).

Medición automatizada en consulta

La medición automática no presenciada en consulta registra múltiples lecturas ya que estos equipos se pueden programar para realizar dos o más tomas en intervalos regulares, mejora la reproducibilidad de la medición y más si el paciente se encuentra en una sala aislada, ya que el efecto de la bata blanca puede reducirse sustancialmente o hasta eliminarse (8).

Con este método, los valores de PA son más bajos que los valores obtenidos con la medición convencional en la consulta y pueden ser similares o incluso hasta más bajos que los valores obtenidos fuera de la consulta con la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) o la automedición de la PA (AMPA) domiciliar (9).

La PAS obtenida de forma automatizada en consulta es 15/10 mmHg más baja que la PA en la consulta convencional (10).

Monitorización domiciliar

Los dispositivos electrónicos son los más aconsejables para utilizar en la automedida de la PA, los aparatos pueden ser de brazo, muñeca o dedo, aunque el más aconsejable es el de brazo, ya que mide la PA en la arteria braquial (14). Los que miden la PA en el dedo están desaconsejados por imprecisiones en sus mediciones. Es necesario comprobar el aparato de cada paciente en la consulta para comprobar que le ajuste bien al brazo y que se ha empleado el manguito de un tamaño apropiado, el ancho del brazalete debe ser el 66% de la distancia entre la axila y el espacio antecubital y su porción inflable debe cubrir al menos el 80% del brazo (17).

La AMPA es la media de todas las lecturas de PA realizadas con un monitor semiautomático validado durante al menos 3 días, y preferiblemente durante 6-7 días consecutivos antes de cada consulta (11), realizar dos

mediciones en la mañana y otras dos en la noche separadas de cada una por 1 a 2 minutos. Para la toma de estas presiones, el paciente tiene que estar en reposo durante 5 minutos, en posición sentado con la espalda apoyada y el brazo apoyado sobre la mesa a la altura del corazón (14).

Los valores del AMPA suelen ser más bajos que los medidos en consulta, se diagnostica HTA cuando la PA media en el domicilio es de 135/85 mmHg o más. Hay evidencia de que la automedición de la PA puede tener un efecto positivo en la adherencia al tratamiento y el control de la PA (12).

Monitorización ambulatoria

La MAPA es un dispositivo colocado en el consultorio médico, que proporciona la media de las lecturas de PA durante un período determinado, normalmente es de 24 horas mientras el paciente realiza actividades habituales, incluyendo dormir, es también llamado el Holter de la tensión arterial (2).

El dispositivo se suele programar para registrar la PA en intervalos de 15-30 minutos y para que calcule la media de la PA diurna, nocturna y de 24 horas. El 70% de las lecturas debe ser satisfactorias para que se considere válida la sesión de MAPA (7). Al igual que el AMPA, los valores de la MAPA suelen ser más bajos que la PA medida en la consulta y el umbral diagnóstico para la HTA es mayor o igual a 130/80 mmHg en promedio durante sus 24 horas de medición, o que su PA media diurna sea mayor o igual de 135/85 mmHg o su PA nocturna media sea mayor o igual de 120/70 mmHg (13). Todas estas mediciones equivalen a valores en consulta a mayor o igual a 140/90 mmHg (7).

Beneficios y desventajas

La mayor ventaja de la MAPA y la AMPA es que permiten diagnosticar la HTA de bata blanca, HTA enmascarada, normotensión verdadera y la HTA persistente. Una ventaja muy significativa de la AMPA es su bajo costo y su mayor disponibilidad que la MAPA, además que puede realizar mediciones durante varios días (11). Los dispositivos de MAPA realizan lecturas de la PA durante las actividades diarias del paciente y durante las horas de sueño. En términos generales, ambos métodos deben considerarse complementarios y no como única alternativa (7).

CONCLUSIÓN

La medición de la PA en consulta es uno de los métodos más utilizados por ser útil, sencillo y de gran valor para el diagnóstico de la HTA, además de dar seguimiento en un paciente ya hipertenso. Sin embargo, este método no es el ideal para diagnosticar diferentes tipos de HTA. Para esto, se prefieren otros métodos de medición y que son superiores como la AMPA y la MAPA. Por lo tanto, es importante el conocimiento de estos métodos de medición de la PA y saber cuándo utilizarlos, ya que con ellos se puede dar un diagnóstico más certero a pacientes mal diagnosticados.

Conflicto de interés

Los autores declaran ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study, J Banegas, E Lopez-Garcia, J Dallongeville, E Guallar, J Halcox, C Borghi, E Masso-Gonzalez, F Jimenez, J Perk, P Steg, G De Backer, F Rodriguez-Artalejo, 2011.
2. Hypertension, N Poulter, D Prabhakaran, M Caulfield, 2015.
3. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, G Mancia, R Fagard, K Narkiewicz, J Redón, A Zanchetti, M Böhm, T Christiaens, R Cifkova, G De Backer, A Dominiczak, M Galderisi, D Grobbee, T Jaarsma, P Kirchhof, S Kjeldsen, S Laurent, A Manolis, P Nilsson, L Ruilope, R Schmieder, P Sirnes, P Sleight, M Viigimaa, B Waeber, F Zannad, 2013.
4. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices, G Stergiou, B Alpert, S Mieke, R Asmar, N Atkins, S Eckert, G Frick, B Friedman, T Graßl, T Ichikawa, J Ioannidis, P Lacy, R McManus, A Murray, M Myers, P Palatini, G Parati, D Quinn, J Sarkis, A Shennan, T Usuda, J Wang, C Wu, E O'Brien, 2018.
5. Orthostatic Hypotension Is a More Robust Predictor of Cardiovascular Events Than Nighttime Reverse Dipping in Elderly, R Fagard, P De Cort, 2010.
6. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis, C Clark, R Taylor, A Shore, O Ukoumunne, J Campbell, 2012.
7. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, B Williams, G Mancia, W Spiering, E Rosei, M Azizi, M Burnier, D Clement, A Coca, G Simone, A Dominiczak, T Kahan, F Mahfoud, J Redon, L Ruilope, A Zanchetti, M Kerins, S Kjeldsen, R Kreutz, S Laurent, G H., R McManus, K Narkiewicz, F Ruschitzka, R Schmieder, E Shlyakhto, C Tsioufis, V Aboyans, I Desormais, 2019.
8. A Short History of Automated Office Blood Pressure - 15 Years to SPRINT, M Myers, 2016.
9. Measurement of Blood Pressure in the Office, M Myers, M Godwin, M Dawes, A Kiss, S Tobe, J Kaczorowski, 2010.
10. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial, M Myers, M Godwin, M Dawes, A Kiss, S Tobe, F Grant, J Kaczorowski, 2011.
11. Role of Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice, D Shimbo, M Abdalla, L Falzon, R Townsend, P Muntner, 2015.
12. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial, R McManus, J Mant, E Bray, R Holder, M Jones, S Greenfield, B Kaambwa, M Banting, S Bryan, P Little, B Williams, F Hobbs, 2010.
13. Diagnostic and Predictive Accuracy of Blood Pressure Screening Methods With Consideration of Rescreening Intervals: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force, M Piper, C Evans, B Burda, K Margolis, E O'Connor, E Whitlock, 2015.
14. Global Risk Assessment to Guide Blood Pressure Management in Cardiovascular Disease Prevention. K Karmali, D Lloyd-Jones, 2017.
15. Effect of Cuff Design on Auscultatory and Oscillometric Blood Pressure Measurements. J Ringrose, D McLean, P Ao, F Yousefi, S Sankaralingam, J Millay, R Padwal, 2016.
16. Caja Costarricense de Seguro Social Guías para la Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial III Edición San José, Costa Rica, 2009.
17. Methods of measurements: home and ambulatory blood pressure monitoring. G Parati, L Krakoff, P Verdecchia, 2010.

Efectos adversos en pacientes sometidos a procesos transfusionales.

Adverse effects in patients undergoing transfusion processes.

Sebastian Cerón Luna¹

¹ Estudiante de medicina Universidad Pontificia Bolivariana. Trabajador independiente, Medellín Colombia

Contacto: sebastianceron78@gmail.com

RESUMEN

La transfusión sanguínea es un procedimiento comúnmente utilizado, en el cual el paciente recibe sangre o sus componentes con el fin de mejorar la calidad de vida y que esto contribuya con la recuperación parcial o total de la salud de aquellos pacientes que hacen uso de esta práctica. El objetivo de este procedimiento es salvar vidas cuando hay pérdidas sanguíneas debido a cirugías, trastornos hemorrágicos, lesiones o cuando una enfermedad impida que el cuerpo produzca sangre o alguno de sus componentes. Las transfusiones pueden ser de cada uno de sus componentes (glóbulos rojos, glóbulos blancos, plasma, crioprecipitados y plaquetas) o pueden ser transfusiones que contienen todos los componentes (no es tan frecuente). En general, las transfusiones de sangre no presentan complicaciones, aunque se han evidenciado riesgos y efectos adversos. Los órganos hepáticos, cardiovascular, hematológico y renal son los que se ven comprometidos a causa de complicaciones transfusionales.

Palabras Clave: transfusión sanguínea, complicaciones posoperatorias, reacciones antígeno-anticuerpo, eritrocitos, plasma, plaquetas.

Cómo citar:

Cerón Luna, S. Efectos adversos en pacientes sometidos a procesos transfusionales. Revista Ciencia Y Salud, 5(3), Pág. 23-34. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.252>

Recibido: 26/ene/2021

Aceptado: 09/may/2021

Publicado: 22/jun/2021



ABSTRACT

Blood transfusion is a common practice in which the patient receives blood or its components in order to improve the quality of life and that this contributes to the total or partial recovery of the health of those patients who required blood products. The main objective of this procedure is to save lives when blood is lost due to surgeries, bleeding disorders, injuries or when a disease obstructs the production of blood or any of its components. Transfusions can be from each of its components (red blood cells, white blood cells, plasma, cryoprecipitates and platelets) or they can be transfusions that contain all the components (it's not that common). Blood transfusions are generally uncomplicated, although risks and adverse effects, have been shown. The liver, cardiovascular, hematologic and renal organs are those that are compromised by transfusion complications.

Keywords: blood transfusion, posoperative complications, antigen-antibody reactions, erythrocytes, blood platelets.

MATERIALES Y MÉTODOS.

En la etapa de revisión de la literatura, se tomaron cincuenta artículos de revista ya publicados, de las bases de datos de Pubmed, Access medicina, ClinicalKey y Science Direct, entre el 18 de noviembre y el 15 de diciembre del 2019. De los artículos seleccionados, se tuvieron en cuenta principalmente los métodos, resultados de dichos artículos, las discusiones y sus debidas conclusiones. Mediante palabras consultadas en DeCS se buscó información en las bases de datos para dar respuesta a las siguientes preguntas: 1. ¿Qué es la transfusión sanguínea, ¿con qué frecuencia se realiza? y ¿de qué se compone?; 2. ¿Cuáles son las complicaciones y/o efectos adversos que presentan los pacientes después de una transfusión sanguínea?; 3. ¿Cómo influyen los efectos adversos de las transfusiones en la morbilidad y mortalidad de los pacientes? La información fue recolectada en más de 65 artículos, de ellos se seleccionaron 50, en su gran mayoría actualizados del último año y textos guía. Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta aquellos artículos y textos guía con información acerca de pacientes que hayan sido sometidos a transfusiones sanguíneas, de uno o más componentes y que hayan presentado complicaciones o efectos adversos. Aquellos artículos sin o con información incompleta acerca de complicaciones y procesos transfusionales, enfermedades post-transfusionales no se tomaron en cuenta y se excluyen en la búsqueda para la redacción de este apartado.

INTRODUCCIÓN

La transfusión de sangre es una de las formas más comunes de intervención médica en los hospitales, salva vidas y se considera un método seguro cuando su procedimiento es realizado de manera adecuada¹. Es frecuentemente utilizada para la prevención de hemorragias e hipovolemia y las pérdidas sanguíneas en los procedimientos perioperatorios; los cuales han aumentado en incidencia y por lo tanto el uso de transfusiones². Todos los procedimientos que son requeridos en las transfusiones de sangre se realizan por personal capacitado y autorizado, de la misma manera son procedimientos que se realizan en centros hospitalarios, instalaciones de transfusión y bancos de sangre. Las transfusiones también pueden provocar reacciones adversas graves, las cuales pueden resultar mortales³.

El enfoque principal para todos los procesos que se realizan, en especial para las transfusiones es asegurar que sean seguras (es decir, libres de infección)⁴; por ende, siempre se tiene en cuenta la observación de los receptores transfundidos, para que se realicen con cuidado. Tanto durante como después de las transfusiones, de acuerdo con las normas establecidas de cada país, se establece una vigilancia para observar y analizar los efectos. De modo que, incluso la más leve de las reacciones adversas no se pasa por alto⁵. La introducción de procesos transfusionales ha prevenido complicaciones en la salud de los pacientes y

ha hecho posible el reemplazo del volumen hemostático temprano después de traumas, enfermedades y operaciones quirúrgicas⁶.

La vigilancia continua, observar los efectos esperados e inesperados ayudan a la prevención de efectos adversos, existen programas de manejo de sangre del paciente que se han desarrollado para implementar principios de seguridad a través de la limitación de la transfusión en la práctica clínica⁷. Los datos de hemovigilancia como la detección, registro, análisis de la información a efectos adversos e incidentes de la donación y de la transfusión sanguínea juegan un papel clave, garantizando la seguridad del receptor de transfusiones. Gracias al registro de estos datos, se ha mostrado una utilización más segura de estos procesos en la última década; demostrando la aceptación práctica de los principios actuales que guían la seguridad del paciente^{7,8}. Varias prácticas de transfusión, ya implementadas o bajo investigación, apuntan a mejorar aún más la seguridad de las transfusiones⁹. Existen algunas reacciones adversas relacionadas con la transfusión; por ende, es de vital importancia informar y conocer acerca de ellas. Las infecciones transmitidas por transfusiones, el producto sanguíneo y los patógenos implicados son algunos de los factores a tener en cuenta en las presentaciones y complicaciones que se dan⁸.

Se ha evidenciado que de los procedimientos médicos que se realizan diariamente, más del 50% tiene procesos transfusionales y la dinámica actual de la población conducirá a una demanda creciente de transfusiones en el grupo de pacientes de edad avanzada¹⁰.

Aquellos pacientes que son hospitalizados, que pasan por quirófanos o sufren accidentes traumáticos o hemorrágicos, con frecuencia necesitan transfusiones; y son estos pacientes los que con mayor frecuencia presentan diferentes complicaciones que se pueden presentar durante o después de las transfusiones sanguíneas. Los pacientes hospitalizados que requieren transfusión de sangre tienen una tasa de mortalidad del 7% al 10% en comparación con el 3% al 4% en aquellos que no son transfundidos¹¹. En el estudio Perioperative blood transfusion increases risk of surgical site infection after bariatric surgery de Higgins RM, et al., se evidenció que las transfusiones de sangre en los procesos perioperatorios han sido asociadas con infecciones postoperatorias; de la misma manera, un meta-análisis de 20 estudios identificó que las transfusiones de sangre aumentan el riesgo de infecciones bacterianas postoperatorias en 3.45 veces¹².

Un factor de gran importancia para impactar en la prevención, tratamiento y educación es determinar las posibles y más frecuentes complicaciones que se evidencian en pacientes que son sometidos a transfusiones sanguíneas y que presentan riesgos que los llevan a una morbilidad y mortalidad mayor que aquellos pacientes que no presentan complicaciones.

Aspectos relevantes y generales de la transfusión sanguínea

Los productos sanguíneos siguen siendo un recurso costoso que transporta un riesgo residual de enfermedades infecciosas. Están asociadas con efectos adversos inmunológicos y no inmunológicos; por eso se debe tener en cuenta la frecuente escasez de estos productos. El incremento incesante de la demanda secundaria a la progresiva complejidad asistencial y al mayor volumen de pacientes obliga a gestionar exquisitamente los almacenes de derivados sanguíneos. Una de las prioridades es, por lo tanto, las transfusiones innecesarias y realizar indicaciones correctas². Por consiguiente, los esfuerzos continúan limitando la transfusión de sangre a aquellos pacientes que se puedan beneficiar¹³.

Las transfusiones son una terapia crítica y potencialmente vital para los pacientes tratados con un amplio espectro de enfermedades^{3,13}. Una estrategia en el uso de las transfusiones es la reducción de la aparición de eventos adversos importantes después de un trauma, diferentes patologías y complicaciones quirúrgicas^{10,11}.

Las transfusiones sanguíneas, ya sean de algún componente específico de la sangre o la sangre en general, aunque puede salvar vidas, no está exenta de riesgos¹⁵. Los riesgos y complicaciones, aunque han disminuido, siguen existiendo y siendo frecuentemente potenciales, bien establecidos y aunque raros, incluyen: re-

acciones a la transfusión febril no hemolítica (1:300), sobrecarga circulatoria relacionada con la transfusión (1:700 a 1:12), reacciones alérgicas o anafilácticas (1:250) y la transmisión de enfermedades infecciosas^{2,15}.

Las guías actuales recomiendan una estrategia restrictiva de transfusión de glóbulos rojos en pacientes estables, asintomáticos y sin sangrado¹⁰. De la misma manera, el proceso de análisis de sangre necesita ser actualizado desde un método de detección de virus basado en antígenos para uno que se basa en ácido nucleico para asegurar la detección temprana del VIH y otros patógenos⁴. Se ha evidenciado que los procesos de transfusión libres de agentes patógenos reducen la ocurrencia de eventos adversos mayores, definidos como procesos de mortalidad por múltiples causas y eventos isquémicos severos, que se presentan dentro de los 90 días posteriores a un evento transfusional¹⁰.

La transfusión de sangre constituye un componente integral en la atención de un grupo de pacientes que se benefician de este proceso, siendo hasta un 10% de los pacientes hospitalizados⁷. Se ha estimado que hasta el 40% de las transfusiones de sangre se administran a pacientes quirúrgicos. A pesar de que la transfusión es más segura que nunca, todavía presenta riesgos significativos. Estos pueden mejorarse en el período perioperatorio, donde la identificación de complicaciones también puede ser más desafiante¹⁶. Como la evidencia creciente respalda el beneficio de limitar la transfusión, se han desarrollado y difundido pautas en la práctica clínica que rigen la transfusión óptima de glóbulos rojos, plaquetas, plasma y crioprecipitado⁷. Varios estudios han encontrado que las reacciones a la transfusión generalmente ocurren a una tasa más alta en pacientes pediátricos que en adultos¹⁷.

Hay una serie de complicaciones relacionadas con la transfusión que están asociadas con una considerable morbilidad y mortalidad¹⁸. Estudios han examinado las características de los donantes de sangre, como el sexo, la edad, raza y sus diagnósticos principales, se asociaron con la supervivencia de los pacientes que reciben transfusiones¹⁹.

Factores de riesgo

Existen criterios para la transfusión de hemoderivados intraoperatorios y/o postoperatorios, los cuales dependen de una variedad de factores clínicos²⁰. La edad, niveles de hematocrito, método de tratamiento y la cantidad estimada de pérdida de sangre varía significativamente entre los pacientes que recibieron transfusiones de sangre y aquellos que no recibieron²¹. Los factores de riesgo incluyen enfermedades o insuficiencia cardíaca preexistente, insuficiencia renal aguda o crónica, antecedentes de enfermedad de las arterias coronarias, y aquellos en hemodiálisis o hemofiltración²². Los factores de riesgo estadísticamente significativos para la aloinmunización de los glóbulos rojos incluyeron sexo femenino, raza blanca, edad y estado RhD negativo⁷. Últimamente se ha observado que mantener límites bajos de hemoglobina no aumenta la morbimortalidad y evita los riesgos de la transfusión².

Principales complicaciones transfusionales

En el estudio de Naeem SS, et al, de Impact of Packed Red Blood Cell and Platelet Transfusions in Patients Undergoing Dissection Repair se ha detallado que la transfusión de hemoderivados se asocia con tasas más altas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, no solo para los aspectos traumáticos, sino también en enfermedades y en complicaciones intraoperatorias y posoperatorias²⁰. Los resultados secundarios fueron el riesgo de transfusión y sus complicaciones dentro de los siguientes 30 días después de la transfusión^{23,24}. Después de las primeras 24 horas después de que se presenta una lesión, las hemorragias son responsables de más del 40% de las muertes; haciendo que el sangrado sea una de las causas de muerte más prevenibles²⁵.

Se han informado complicaciones postoperatorias como infecciones, fibrilación auricular, neumonía, daño renal agudo y aumento de la estancia hospitalaria²⁰. Las complicaciones o secuelas clínicas más importantes a causa de la transfusión se presentan en la tabla 126

Tabla 1. Complicaciones clínicas pos-transfusionales

Complicaciones	Órgano
Daño multiorgánico	Hígado Corazón Pulmón Riñón
Infecciones	Sepsis Tromboembolismo
Delirium	
Reacciones hemolíticas	
TRALI*	
TACO+	

Fuente: los autores.

*TRALI: Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones.

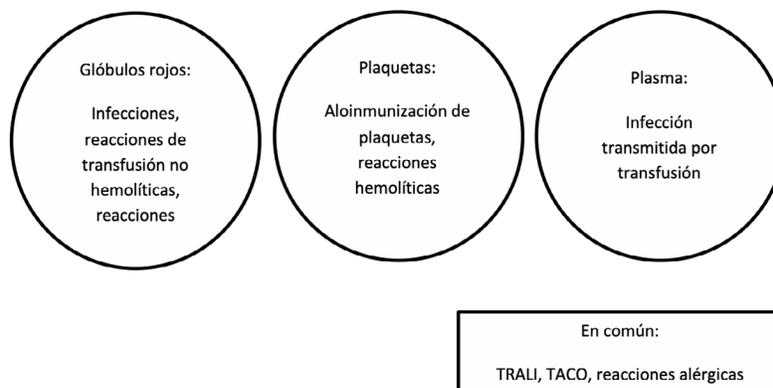
+TACO: Sobrecarga circulatoria asociada a transfusiones.

La sobrecarga circulatoria asociada a transfusión y la lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión son síndromes de dificultad respiratoria aguda que ocurren dentro de las 6 horas posteriores a una transfusión de sangre²⁷. La sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad asociadas a la transfusión²⁴.

Se ha evidenciado el empeoramiento agudo, que va acompañado con edema pulmonar; cambios en el sistema cardiovascular no explicados de otra manera (taquicardia, hipertensión, distensión venosa yugular, silueta cardíaca agrandada y/o edema periférico); previo a la transfusión²⁴. Las estrategias para mitigar la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión incluyen minimizar el volumen de transfusión, disminuir la velocidad de la transfusión y potencialmente el uso de diuréticos²⁴.

En la gráfica 1 se dividen los efectos postransfusionales según el componente de la sangre que con el cual se haga transfusión.

GRÁFICA 1. Efectos postransfusionales según el componente sanguíneo.



Fuente: los autores.

Los efectos adversos de la transfusión de glóbulos rojos incluyen sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión y lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, infecciones, reacciones de transfusión no hemolíticas febril, reacciones alérgicas/anafilácticas. Además, las transfusiones de glóbulos rojos están frecuentemente implicadas en reacciones hemolíticas⁷. Uno de los principales efectos adversos o complicaciones en la transfusión de glóbulos rojos es la aloinmunización que es la aparición de anticuerpos en un organismo que ha recibido un antígeno procedente de otro individuo. Esta respuesta está implicada en las reacciones a la transfusión hemolítica cuando están implicados anticuerpos clínicamente significativos^{28,29}. Los diagnósticos clínicos que incluyen rasgos de células falciformes, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y síndrome mielodisplásico también se asociaron significativamente con un mayor riesgo de aloinmunización^{28,29}. La transfusión de glóbulos rojos depende no solo del volumen de pérdida de sangre perioperatoria, sino también de alguna complicación hematológica que requiera del uso de transfusión. La evidencia respalda que la transfusión de glóbulos rojos intraoperatorios se asocia con ambos resultados adversos a corto y a largo plazo³⁰.

Los eventos adversos asociados con la transfusión de plaquetas incluyen etiologías infecciosas y no infecciosas. La infección transmitida por transfusión puede ser causada por virus, parásitos, o contaminación bacteriana^{31,32}. Enfermedades priónicas y enfermedades infecciosas emergentes también pueden causar complicaciones en las transfusiones de plaquetas³³. Las etiologías comunes no infecciosas debido a la transfusión de plaquetas incluyen reacciones alérgicas/anafilácticas, sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión y lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, aloinmunización de plaquetas y reacciones hemolíticas³⁴.

La transfusión de plasma se asocia con sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión y lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, reacciones alérgicas o anafilácticas, e infección transmitida por transfusión³⁵. La evidencia reciente sugiere que la transfusión de plasma en los procedimientos quirúrgicos puede estar asociada con resultados adversos³⁶. Un reciente estudio de cohorte retrospectivo mostró una asociación entre mayores volúmenes de transfusión de plasma intraoperatorio y resultados clínicos perioperatorios inferiores, incluyendo mayores probabilidades de transfusión de eritrocitos perioperatoria y postoperatoria, mayor mortalidad y menos días de hospitalización y sin UCI³⁷.

La transfusión asociada a sobrecarga circulatoria (TACO) es la principal causa de mortalidad relacionada con transfusiones y morbilidad mayor³⁸. La transfusión asociada a sobrecarga circulatoria es una complicación de la transfusión que resulta en aguda o empeoramiento de la dificultad respiratoria²⁴. Informes de incidencia sobre la transfusión asociada a sobrecarga circulatoria varía entre 10 a 29 por 100 000 componentes sanguíneos transfundidos³⁹. La unidad de cuidados intensivos (UCI) y los pacientes posquirúrgicos parecen tener un mayor riesgo de desarrollo a la transfusión asociada a sobrecarga circulatoria. Esto puede explicarse por sus condiciones subyacentes, como insuficiencia cardíaca y renal, dando como resultado una adaptabilidad limitada a la carga de volumen.

Otras complicaciones transfusionales.

El estudio Survival analysis of intraoperative blood salvage for patients with malignancy disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis de Wu WW, et al, informó que la pérdida de sangre intraoperatoria promedio es superior a 1000 ml. Con base en este resultado y considerando la posible pérdida de sangre intraoperatoria en la cirugía, los médicos siempre deben estar preparados para realizar transfusiones y las posibles complicaciones que puedan amenazar la recuperación del paciente⁴⁰.

Se describen de una manera precisa las etapas de una reacción a la transfusión de la siguiente manera: dolor, hormigueo, dolor de cabeza, presión precordial, dolor lumbar, sufusión facial seguida de cianosis, dificultad al respirar, taquicardia, pérdida de la conciencia, erupción urticaria del cuerpo, fiebre, escalofríos y hemoglobinuria⁴¹.

Existen diversas complicaciones postoperatorias que afectan la vida de los pacientes y pueden dejar se-

cuelas. Los principales efectos adversos de las transfusiones que afectan no solo la salud del paciente, sino también que presentan complicaciones que son difíciles de tratar son: hemólisis, destrucción de plaquetas, reacciones febriles no hemolíticas, reacciones alérgicas, sepsis, daños multiorgánico y anafilaxia⁴².

La sangre con la cual se realizan las transfusiones contiene hierro (como cualquier sangre normal), que en su mayoría no se puede excretar del cuerpo. El exceso de hierro dentro del cuerpo es tóxico y se acumula en el corazón, el hígado y el sistema endocrino. El exceso de hierro en los pacientes politransfundidos puede conducir a una miocardiopatía y los pacientes no tratados pueden morir por insuficiencia cardíaca antes de los 20 años; esta complicación es muy importante y frecuentemente se presenta en transfusiones, la cual conlleva a patologías que comprometen la vida de los pacientes⁴³.

La prevalencia de complicaciones debido a la sobrecarga de hierro es alta⁴⁴. Sin embargo, en pacientes dependientes de transfusiones, la transfusión inevitablemente contribuye a la sobrecarga de hierro, que se asocia con una morbilidad secundaria sustancial, que incluye daño a los órganos, particularmente al corazón, hígado, tejido óseo y glándulas endocrinas⁴⁵.

Enfermedades cardiovasculares, infecciones por el virus de la hepatitis C y carcinoma hepatocelular, hipertensión pulmonar, osteoporosis y trastornos endocrinos, cáncer y enfermedades renales son otro grupo de problemas que se pueden presentar en los pacientes que son transfundidos⁴⁴. El riesgo de infecciones transmitidas por transfusión sigue siendo motivo de especial preocupación¹⁷.

CONCLUSIONES

La transfusión es una de las terapias más efectivas para pacientes con diversas patologías que requieran de esta práctica⁴⁶. La razón de la transfusión de sangre es mejorar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre a los tejidos, y ayudar con cualquier complicación requerida en procedimientos quirúrgicos o desarrollo de un patología; todo con el fin de reducir la incidencia y la gravedad del daño a los órganos⁴⁶. Hay una importante tendencia en el manejo perioperatorio de pacientes sometidos a diferentes operaciones quirúrgicas, las cuales requieren transfusión de glóbulos rojos, lo cual es un valor esfuerzo conocido por estar asociado con complicaciones reducidas y mejores resultados en diferentes cirugías⁴⁷. En muchos países a nivel mundial, las transfusiones de sangre se usan con más frecuencia como apoyo en trasplantes de corazón y cirugías, para tratar traumas masivos o para el uso terapéutico en oncología. Sin embargo, en países de bajos recursos, dos tercios de las transfusiones de sangre se administran a niños con anemia, seguido por el uso en maternas para el tratamiento de complicaciones, donde la más común es en el parto hemorrágico⁴⁸. No es sorprendente que el uso de la terapia de transfusión de sangre en diferentes tratamientos esté aumentando, así como las reacciones adversas y junto a ellas la gravedad de las complicaciones^{46,49}. La eficacia y beneficio clínico de la transfusión de sangre ha demostrado su efecto y su mejoría en diferentes patologías, en diferentes complicaciones presentadas por los pacientes; es por eso por lo que la transfusión debe ser tomada como eficaz, pero a su vez debe ser tomada con precaución. Es necesario que cumpla con todos los parámetros requeridos por cada institución de salud para hacer de ella una buena práctica médica⁴⁶.

Los eventos adversos después de las transfusiones presentan una alta tasa y son inaceptables en cualquier nivel⁵⁰. Lo más importante es cumplir con los requisitos de seguridad para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con las transfusiones de sangre y así salvar millones de vidas sin ninguna implicación⁴⁹. Se evidencia que los pacientes que son sometidos a transfusiones sanguíneas presentan complicaciones o efectos adversos que los predisponen y además, les comprometen diversos sistemas como: cardiovascular, hematológico, hepático, respiratorio, renal, entre otros; la sangre tiene mayor impacto y las transfusiones tienen mayor riesgo de comprometer dichos sistemas. Ya sea una transfusión de cada componente sanguíneo o todos juntos, existen riesgos que llevan a pacientes a tener presentaciones clínicas que van a aumentar la morbimortalidad. Aunque es muy eficaz y tiene gran impacto, la prevención tanto primaria como secundaria para prevenir las diversas complicaciones nunca se está exenta de presentar complicaciones

que conllevan a riesgos ya sea primarios, tales como infecciones, reacciones hemolíticas y no hemolíticas y aloinmunización; o riesgos secundarios como la sobrecarga de hierro, y transmisión de enfermedades transmitidas por la sangre, como la hepatitis C, hepatitis B, VIH, entre otras⁴⁶.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trivella M, Stanworth SJ, Brunskill S, Dutton P, Altman DG. Can we be certain that storage duration of transfused red blood cells does not affect patient outcomes? *BMJ*. 2019;365:l2320. doi: 10.1136/bmj.l2320
2. Ortiz P, Mingo A, Lozano M, Vesga MA, Grifols JR, Castrillo A, et al. [Guide for transfusion of blood components]. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(10):389-96
3. Zaremba R, Brooks A, Thomovsky E. Transfusion Medicine: An Update on Antigens, Antibodies and Serologic Testing in Dogs and Cats. *Top Companion Anim Med*. 2019;34:36-46. doi: 10.1053/j.tcam.2018.12.005
4. Adepoju P. Blood transfusion in Kenya faces an uncertain future. *Lancet*. 2019;21;394(10203):997-998. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32140-3
5. Ikebe E, Matsuoka S, Tanaka A, Yonemura Y, Fujii Y, Ohsaka A, et al. Reduction in adverse transfusion reactions with increased use of washed platelet concentrates in Japan-A retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(2):162-168. doi: 10.1016/j.transci.2018.12.021
6. Rijnhout TWH, Wever KE, Marinus RHAR, Hoogerwerf N, Geeraedts LMG Jr, Tan ECTH. Is pre-hospital blood transfusion effective and safe in haemorrhagic trauma patients? A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2019;50(5):1017-1027. doi: 10.1016/j.injury.2019.03.033.
7. Storch EK, Custer BS, Jacobs MR, Menitove JE, Mintz PD. Review of current transfusion therapy and blood banking practices. *Blood Rev*. 2019;38:100593. doi: 10.1016/j.blre.2019.100593
8. Haass KA, Sapiano MRP, Savinkina A, Kuehnert MJ, Basavaraju SV. Transfusion-Transmitted Infections Reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module. *Transfus Med Rev*. 2019;33(2):84-91. doi: 10.1016/j.tmr.2019.01.001
9. Jacquot C, Mo YD, Luban NLC. New Approaches and Trials in Pediatric Transfusion Medicine. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(3):507-520. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.012
10. Meybohm P, Lindau S, Treskatsch S, Francis R, Spies C, Velten M, ET AL. Liberal transfusion strategy to prevent mortality and anaemia-associated, ischaemic events in elderly non-cardiac sur-

gical patients - the study design of the LIBERAL-Trial. *Trials*. 2019;20(1):101. doi: 10.1186/s13063-019-3200-3

11. Heddle NM, Cook RJ, Liu Y, Zeller M, Barty R, Acker JP, ET AL. The association between blood donor sex and age and transfusion recipient mortality: an exploratory analysis. *Transfusion*. 2019;59(2):482-491. doi: 10.1111/trf.15011

12. Higgins RM, Helm MC, Kindel TL, Gould JC. Perioperative blood transfusion increases risk of surgical site infection after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(4):582-587. doi: 10.1016/j.soard.2019.01.023

13. Bowman Z, Fei N, Ahn J, Wen S, Cumpston A, Shah N, et al. Single versus double-unit transfusion: Safety and efficacy for patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2019;102(5):383-388. doi: 10.1111/ejh.13211

14. Guerrero M, Jankelevich A. Updates in blood transfusion in the perioperative. Vol. 28. Núm. 5. Pags: 770-775

15. Baker L, Bennett S, Rekman J, Workneh A, Wherrett C, Abou-Khalil J, et al. Hypovolemic phlebotomy in liver surgery is associated with decreased red blood cell transfusion. *HPB (Oxford)*. 2019;21(6):757-764. doi: 10.1016/j.hpb.2018.11.002

16. White SJW, Cheung ZB, Ye I, Phan K, Xu J, Dowdell J, et al. Risk Factors for Perioperative Blood Transfusions in Adult Spinal Deformity Surgery. *World Neurosurg*. 2018;115:e731-e737. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.152

17. Schulz WL, McPadden J, Gehrie EA, Bahar B, Gokhale A, Ross R, et al. Blood Utilization and Transfusion Reactions in Pediatric Patients Transfused with Conventional or Pathogen Reduced Platelets. *J Pediatr*. 2019;209:220-225. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.01.046

18. Shehata N, Mistry N, da Costa BR, Pereira TV, Whitlock R, Curley GF, et al. Restrictive compared with liberal red cell transfusion strategies in cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(13):1081-1088. doi: 10.1093/eurheartj/ehy435

19. Edgren G, Murphy EL, Brambilla DJ, Westlake M, Rostgaard K, Lee C, et al. Association of Blood Donor Sex and Prior Pregnancy With Mortality Among Red Blood Cell Transfusion Recipients. *JAMA*. 2019;11;321(22):2183-2192. doi: 10.1001/jama.2019.7084

20. Naeem SS, Sodha NR, Sellke FW, Ehsan A. Impact of Packed Red Blood Cell and Platelet

Transfusions in Patients Undergoing Dissection Repair. *J Surg Res.* 2018;232:338-345. doi: 10.1016/j.jss.2018.06.048

21. Malcherczyk D, Klasan A, Ebbinghaus A, Greene B, Bäumlein M, Ruchholtz S, et al. Factors affecting blood loss and blood transfusion in patients with proximal humeral fractures. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019;28(6):e165-e174. doi: 10.1016/j.jse.2019.01.018

22. Bosboom JJ, Klanderma RB, Migdady Y, Bolhuis B, Veelo DP, Geerts BF, et al. Transfusion-Associated Circulatory Overload: A Clinical Perspective. *Transfus Med Rev.* 2019;33(2):69-77. doi: 10.1016/j.tmr.2019.01.003

23. McAlpine K, Breau RH, Knee C, Carrier M, Violette PD, van Walraven C, et al. Venous thromboembolism and transfusion after major abdominopelvic surgery. *Surgery.* 2019;166(6):1084-1091. doi: 10.1016/j.surg.2019.05.050

24. Lin Y. Transfusion-Associated Circulatory Overload: Risks and Prevention. *Pathology.* 2019;51(supl 1):S44.

25. Jehan F, Con J, McIntyre M, Khan M, Azim A, Prabhakaran K, et al. Latifi R. Pre-hospital shock index correlates with transfusion, resource utilization and mortality; The role of patient first vitals. *Am J Surg.* 2019;218(6):1169-1174. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.08.028

26. Yoshida T, Prudent M, D'alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus.* 2019;17(1):27-52. doi:10.2450/2019.0217-18

27. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood.* 2019;133(17):1840-1853. doi: 10.1182/blood-2018-10-860809

28. Karafin MS, Tan S, Tormey CA, Spencer BR, Hauser RG, Norris PJ, et al. Prevalence and risk factors for RBC alloantibodies in blood donors in the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). *Transfusion.* 2019 Jan;59(1):217-225. doi: 10.1111/trf.15004

29. Karafin MS, Westlake M, Hauser RG, Tormey CA, Norris PJ, Roubinian NH, et al. Risk factors for red blood cell alloimmunization in the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III) database. *Br J Haematol.* 2018 Jun;181(5):672-681. doi: 10.1111/bjh.15182

30. Padmanabhan H, Brookes MJ, Nevill AM, Luckraz H. Association Between Anemia and Blood Transfusion With Long-term Mortality After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(3):687-692. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.044

31. Erony SM, Marshall CE, Gehrie EA, Boyd JS, Ness PM, Tobian AAR, Carroll KC, Blagg L, Shifflett L, Bloch EM. The epidemiology of bacterial culture-positive and septic transfusion reactions at a large tertiary academic center: 2009 to 2016. *Transfusion*. 2018 Aug;58(8):1933-1939. doi: 10.1111/trf.14789
32. Horth RZ, Jones JM, Kim JJ, et al. Fatal Sepsis Associated with Bacterial Contamination of Platelets - Utah and California, August 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(25):718-722. Published 2018 Jun 29. doi:10.15585/mmwr.mm6725a4
33. Busch MP, Bloch EM, Kleinman S. Prevention of transfusion-transmitted infections. *Blood*. 2019 Apr 25;133(17):1854-1864. doi: 10.1182/blood-2018-11-833996
34. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2019 Apr 25;133(17):1840-1853. doi: 10.1182/blood-2018-10-860809
35. Green L, Bolton-Maggs P, Beattie C, Cardigan R, Kallis Y, Stanworth SJ, Thachil J, Zahra S. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. *Br J Haematol*. 2018 Apr;181(1):54-67. doi: 10.1111/bjh.15167
36. Warner MA, Frank RD, Weister TJ, Smith MM, Stubbs JR, Kor DJ. Higher intraoperative plasma transfusion volumes are associated with inferior perioperative outcomes. *Transfusion*. 2019 Jan;59(1):112-124. doi: 10.1111/trf.14988.
37. Warner MA, Hanson AC, Weister TJ, Higgins AA, Madde NR, Schroeder DR, Kreuter JD, Kor DJ. Changes in International Normalized Ratios After Plasma Transfusion of Varying Doses in Unique Clinical Environments. *Anesth Analg*. 2018 Aug;127(2):349-357. doi: 10.1213/ANE.0000000000003336
38. Bosboom JJ, Klanderman RB, Zijp M, Hollmann MW, Veelo DP, Binnekade JM, et al. Incidence, risk factors, and outcome of transfusion-associated circulatory overload in a mixed intensive care unit population: a nested case-control study. *Transfusion*. 2018;58(2):498-506. doi: 10.1111/trf.14432
39. Wiersum-Osselton JC, Whitaker B, Grey S, Land K, Perez G, Rajbhandary S, et al. Revised international surveillance case definition of transfusion-associated circulatory overload: a classification agreement validation study. *Lancet Haematol*. 2019;6(7):e350-e358. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30080-8
40. Wu WW, Zhang WY, Zhang WH, Yang L, Deng XQ, Ou MC, et al. Survival analysis of intraoperative blood salvage for patients with malignancy disease: A PRISMA-compliant systematic review and

meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16040. doi: 10.1097/MD.00000000000016040

41. Ziemer RE, Newman JS. Practical Considerations in the Dangers Associated With Blood Transfusion: A Century Later. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1386-1387. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.11.040

42. Dosch AR, Grigorian A, Delaplain PT, Bartholomew TS, Won EJ, Gabriel V, et al. Perioperative blood transfusion is associated with an increased risk for post-surgical infection following pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2019;21(11):1577-1584. doi: 10.1016/j.hpb.2019.03.374

43. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusions in β -thalassaemia. *Blood Rev*. 2019;37:100588. doi: 10.1016/j.blre.2019.100588

44. Pinto VM, Poggi M, Russo R, Giusti A, Forni GL. Management of the aging beta-thalassemia transfusion-dependent population - The Italian experience. *Blood Rev*. 2019;38:100594. doi: 10.1016/j.blre.2019.100594

45. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018;391(10116):155-167. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31822-6

46. Shet AS, Thein SL. A Growing Population of Older Adults with Sickle Cell Disease. *Clin Geriatr Med*. 2019;35(3):349-367. doi: 10.1016/j.cger.2019.03.006

47. Mullan CW, Pichert MD, Geirsson A. Effects of blood transfusions on transcatheter aortic valve replacement outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(6):e181. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.05.070

48. Tancred T, Bates I. Improving blood transfusion services. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;61:130-142. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.05.007

49. Moncharmont P, Barday G, Benamara H; haemovigilance and transfusion safety officers of the Auvergne Rhône Alpes region. Adverse transfusion reactions with neurological signs in transfused patients. *Transfus Clin Biol*. 2020. doi: 10.1016/j.tracli.2020.01.006

50. Thurn L, Wikman A, Westgren M, Lindqvist PG. Incidence and risk factors of transfusion reactions in postpartum blood transfusions. *Blood Adv*. 2019;3(15):2298-2306. doi:10.1182/bloodadvances.2019000074

Fisiopatología y presentación clínica del hiperaldosteronismo primario. Revisión de tema.

Pathophysiology and clinical presentation of primary hyperaldosteronism. Topic review.

Alexandre Monge Villalobos¹ Ariana Echeverri Lohrengel² Daniel Francisco Leiva Rojas³ Priscilla Soto Rivera⁴ María José Salas Fernandez⁵

1,2 ,3, 4 y 5 Médico general. Trabajador independiente, San José Costa Rica.

Contacto: alemonge0206@gmail.com

RESUMEN

El hiperaldosteronismo tiene una prevalencia cercana al 10-15% entre la población de pacientes hipertensos y es comúnmente subdiagnosticada, especialmente en población joven. Nueva evidencia ha cambiado la manera en la que se diagnostica esta patología, cambiando la idea antigua de que el exceso de mineralocorticoides se presenta en su mayoría con hipertensión e hipokalemia; sin embargo, a la luz de nuevos estudios se acepta que solo la minoría de los pacientes se presenta con hipokalemia, haciendo de este, un hallazgo inconsistente.

Palabras Clave: aldosterona, hiperaldosteronismo, hiperaldosteronismo primario, fisiopatología del hiperaldosteronismo.

ABSTRACT

Hyperaldosteronism has a prevalence close to 10-15% among the population of hyper-tensive patients and is commonly underdiagnosed, especially in the young population. New evidence has changed the way in which this pathology is diagnosed, changing the old idea that mineralocorticoid excess presents mostly with hypertension and hypokalemia, however, in light of new studies, it is accepted that only the minority of patients present with hypokalemia, making this an inconsistent finding

Keywords: aldosterone, hyperaldosteronism, primary hyperaldosteronism, pathophysiology of hyperaldosteronism.

METODOS

Para la elaboración de este artículo se realizó una investigación que incluyó artículos y publicaciones científicas con palabras como: aldosterona, hiperaldosteronismo, hiperaldosteronismo primario, fisiopatología del hiperaldosteronismo. Se consultaron bases de datos como: UpToDate, Scielo, PubMed y The new England Journal of Medicine. Se consultó solo literatura en inglés

Cómo citar:

Monge, A., Echeverri Lohrengel, A., Leiva Rojas, D. F., Soto Rivera, P., & Salas Fernandez, M. J. . Fisiopatología y presentación clínica del hiperaldosteronismo primario.: Revisión de tema. Revista Ciencia Y Salud, 5(3), Pág. 35-41. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.292>

Recibido: 26/ene/2021

Aceptado: 09/may/2021

Publicado: 22/jun/2021



ANTECEDENTES

Prevalencia de hiperaldosteronismo primario — La literatura clásica sugiere que la prevalencia del hiperaldosteronismo primario es cercano a 1% de los pacientes con hipertensión arterial, sin embargo, en estudios recientes se documenta una prevalencia considerablemente mayor (1).

Presentación variable — En la actualidad se cuenta con datos que indican que la mayoría de los pacientes con exceso de mineralocorticoides tiene concentraciones normales de potasio plasmático.

Según la nueva evidencia, la presencia de hipokalemia es hallazgo inconsistente (2). Incluso en muchas ocasiones, la presencia de hipokalemia en pacientes hipertensos con hiperaldosteronismo primario que presentan hipokalemia se encuentra más ligada al uso de diuréticos no ahorradores de potasio que con la fisiopatología misma de la enfermedad. Esto aleja aún más este hallazgo de los criterios diagnósticos del hiperaldosteronismo primario.

Importancia — La identificación de esta patología tiene una gran importancia debido al aumento de morbilidad y mortalidad asociada a aumento del riesgo cardiovascular si se compara con población con las mismas características epidemiológicas y cifras similares de presión arterial.

INTRODUCCIÓN

La hipersecreción no suprimible de aldosterona es una causa subdiagnosticada de hipertensión arterial. El diagnóstico clásico se basa en una triada diagnóstica que consiste en la presencia de hipertensión, alcalosis metabólica e hipokalemia, sin embargo, actualmente se conoce la baja incidencia de hipokalemia en la presentación moderna de la patología (4).

En este artículo se aborda la fisiopatología de la hipersecreción no suprimible de aldosterona y la importancia de conocer las nuevas evidencias disponibles acerca de la presentación del hiperaldosteronismo primario. Además, se hará una revisión sobre diferentes tipos de hipersecreción de mineralocorticoides, causas, cuadro clínico, importancia clínica y diagnóstico temprano de esta patología.

SUBTIPOS DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

En la literatura clásica se habla de que un 1% de los casos de hipertensión arterial se pueden atribuir a hipersecreción de aldosterona, sin embargo, la literatura moderna indica que la hipersecreción de aldosterona puede ser responsable de hasta 5 a 13 por ciento de los casos. A pesar de que la hipersecreción de aldosterona renina-independiente es un diagnóstico con reconocimiento creciente, sigue siendo subdiagnosticado.

Existen varios subtipos de aldosteronismo primario. Los más frecuentes son (3):

- Hiperaldosteronismo bilateral idiopático, también llamado hiperplasia bilateral idiopática (60 a 70% de los casos de hiperaldosteronismo primario)
- Adenoma unilateral productor de aldosterona (30 a 40% de los casos de hiperaldosteronismo primario)

Existen otras formas menos comunes, entre ellas se encuentran:

- Hiperaldosteronismo familiar
- Hiperplasia adrenal unilateral
- Carcinoma adrenocortical productor de aldosterona
- Tumores ectópicos productores de aldosterona

Adenomas unilaterales productores de aldosterona presentan mayores niveles de secreción de aldoste-

rona, lo que resulta en hipertensión arterial más severa e hipokalemia más profunda, cuando esta está presente, además, tiene mayor prevalencia en pacientes más jóvenes.

Hiperaldosteronismo bilateral idiopático genera una forma más leve de la enfermedad.

ALDOSTERONA

La aldosterona es una hormona esteroidea de la familia de mineralocorticoides producida por la sección externa de la zona glomerular de la corteza de la glándula suprarrenal. Actúa en la homeostasis del sodio, potasio y en la regulación de la presión arterial. La angiotensina II es el estímulo más potente para la secreción de la aldosterona, mediante la acción sobre el receptor AT1R en la glándula suprarrenal.

Ejerce su mecanismo de acción mediante la expresión de canales epiteliales de sodio en el túbulo distal renal, que resulta en aumento de la reabsorción de agua y sodio que conlleva aumento de la excreción de potasio (3).

La aldosterona desarrolla un papel importante en la enfermedad renal y cardiovascular.

FISIOPATOLOGÍA

El hiperaldosteronismo primario es una patología caracterizada por la sobreproducción de aldosterona que resulta en un exceso de este mineralocorticoide en el plasma, causando con frecuencia aumento de riesgo cardiovascular. Los efectos renales de la aldosterona causan expansión de volumen, hipertensión arterial e hipokalemia. La secreción de aldosterona es relativamente independiente de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los signos clínicos presentes en el hiperaldosteronismo primario derivan principalmente de su efecto a nivel renal. El efecto primario de la aldosterona consiste en generar un incremento del número de canales de sodio en estado abierto presentes en la membrana luminal de las células principales en el túbulo colector cortical; esto aumenta la tasa de reabsorción de sodio (1).

Al incrementarse la tasa de reabsorción de sodio se genera una carga negativa en el lumen del túbulo renal, esto facilita la excreción de potasio a través de los canales de potasio.

Al inicio, el exceso de mineralocorticoides genera retención de agua y sodio por el riñón, a esto le sigue un estado de diuresis espontánea llamado “escape de aldosterona”. Este escape ocurre por sobrecarga de volumen que se genera por el aumento de la retención de agua, usualmente después de 3kg de ganancia de volumen (1).

La sobrecarga de volumen generada por el exceso de mineralocorticoides produce que se activen sistemas de control por retroalimentación que inducen el llamado “escape de aldosterona”, de este modo entran en acción moléculas como el péptido natriurético atrial (PNA), el cual ejerce su acción activando un mecanismo de diuresis por presión, el cual es estimulado principalmente por aumento de la presión arterial; esto hace que se disminuya la concentración de hormona antidiurética y con esto se logra aumentar la diuresis reduciendo la sobrecarga de volumen.

El mecanismo de control de hipokalemia por sí mismo contrarresta la excreción de potasio al llegar a niveles bajos de kalemia, lo cual genera una retención de potasio estimulado por hipokalemia. Cuando existe hipokalemia, a nivel del riñón se activa el cotransportador NKCC (cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$) del túbulo contorneado distal, lo que aumenta la reabsorción de potasio, pero más importante aún, disminuye la carga de sodio que llega al túbulo distal, esto genera que se disminuya la tasa de reabsorción de sodio y que no se genere el gradiente electroquímico para la hipersecreción de potasio. Así, la hipokalemia misma activa un retrocontrol para disminuir la pérdida de potasio (5).

Otro de los mecanismos de control que impiden la excreción excesiva de potasio se genera por el aumento de la actividad de la angiotensina II a nivel de la membrana luminal del túbulo colector cortical, la cual

reduce la actividad de los canales secretores de po-tasio (ROMK) (5).

Los efectos del exceso de aldosterona se equilibran con los reflejos de retroalimentación que impiden alteración excesiva de la homeostasis. La pérdida de sodio y potasio cuando se alcanza este estado de equilibrio es igual a la ingesta (6).

MUTACIONES GENÉTICAS

Mutaciones del gen KCNJ5 están presentes en 40% de los pacientes con APA. Este gen se ve implicado en el funcionamiento de un canal iónico para potasio en las células de la zona glomerulosa de la glándula suprarrenal. La activación de este gen produce despolarización de la célula, lo que permite la entrada de calcio a la célula, y este aumento del nivel de calcio en la célula es la señal para la producción de aldosterona (15).

Un estudio multicéntrico arrojó resultados que indicaron que las mutaciones somáticas del gen KCNJ5 estuvieron presentes en 34% (129 de 380) de los pacientes con APA, con una incidencia mucho mayor en el sexo femenino (14).

Mutaciones somáticas menos frecuentes en los genes ATP1A1, ATP2B3, CACNA1D y CTNNB1 se han visto asociadas a la aparición de hiperaldosteronismo primario (3).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La hipersecreción de aldosterona no suprimible y relativamente independiente de renina es una causa subdiagnosticada de hipertensión refractaria a tratamiento que, si bien es cierto, su existencia cada vez es más conocida, aún sigue teniendo tasas bajas de diagnóstico.

La presentación clásica del hiperaldosteronismo se basa en pacientes con hipertensión arterial refractaria a tratamiento óptimo (3 drogas incluido un diurético) que asocian hipokalemia y alcalosis metabólica.

La información actual indica que solo un 37% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario se presenta con hipokalemia (3).

En general, cuando se comparan pacientes con hiperplasia adrenal idiopática, los pacientes con adenomas productores de aldosterona tienden a tener niveles más altos de hipertensión arterial y de hipokalemia más profunda, cuando esta está presente (1).

Riesgo cardiovascular — El riesgo cardiovascular es independiente de los niveles plasmáticos de potasio y se asocia a hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción del ventrículo izquierdo (7).

El exceso de aldosterona se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular independiente del nivel plasmático de potasio. La acción de la aldosterona sobre receptores mineralocorticoides produce inflamación, fibrosis y neovascularización en los vasos sanguíneos y el corazón, asociado a la reducción de la actividad de G6PD de estas células, impidiendo la adecuada función endotelial. Esto genera activación de cascadas de inflamación, supresión de la acción del óxido nítrico e inclusive fibrosis cardíaca (8,9).

Los niveles de hipertensión arterial en hiperaldosteronismo primario con frecuencia son marcadamente elevados. En un estudio se encontró que el promedio de presión arterial fue de 184/112 mmHg y 161/105 mmHg en pacientes con adenoma adrenal productor de aldosterona y en hiperplasia adrenal respectivamente (10). Sin embargo, a pesar de este hallazgo, la incidencia de hipertensión maligna es muy baja (11).

El aumento del riesgo cardiovascular puede revertirse según nuevos estudios randomizados, con el uso de antagonistas de receptores mineralocorticoides como espironolactona y eplerenona (12).

Efectos a nivel renal — La aldosterona parece aumentar la tasa de filtración glomerular y presión de perfusión renal por un mecanismo directo, independientemente de la presión arterial sistémica. Además, se observa un incremento en la excreción de albúmina que puede indicar lesión renal (1).

Un artículo analizó a 50 pacientes con hiperaldosteronismo primario tratados de forma quirúrgica (adrenalectomía) o médica (espironolactona) contra 100 pacientes con hipertensión primaria que comenzaron tratamiento antihipertensivo. Al comienzo, en el estado basal de los pacientes, se identificó que la tasa de filtración glomerular y la tasa de secreción de albúmina eran mayores en los pacientes con hiperaldosteronismo primario. A los 6 meses de seguimiento, aún con control de presión arterial similar en ambos grupos, se determinó que la reducción en la tasa de filtración glomerular y la albuminuria fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con hiperaldosteronismo (13).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del hiperaldosteronismo primario es importante debido a su prevalencia, dentro de la población de pacientes hipertensos puede llegar a ser de un 10-15%.

Existe un incremento del riesgo cardiovascular asociado a pacientes con hiperaldosteronismo primario, comparado con pacientes sin este padecimiento pero con los mismos niveles de presión arterial. Esto incrementa aún más la importancia del diagnóstico.

La meta de lograr un diagnóstico es tener la posibilidad de mejorar la hipertensión arterial y disminuir el riesgo cardiovascular asociado.

El diagnóstico tiene dos etapas que son el tamizaje y la confirmación.

1. Tamizaje:

Se realiza en pacientes con alta sospecha de hiperaldosteronismo primario, por ejemplo, pacientes con hipertensión refractaria a tratamiento óptimo.

Consiste en medir la actividad plasmática de la renina y la concentración plasmática de Aldosterona.

La evaluación inicial consiste en documentar que la actividad plasmática de renina y la concentración plasmática de renina estén disminuidas y la concentración plasmática de aldosterona esté aumentada.

2. Confirmación del caso:

Debe confirmarse al objetivizar la secreción inapropiada de aldosterona.

El examen debe realizarse en:

- Pacientes con hipertensión severa o resistente al tratamiento
- Hipertensión con incidentaloma adrenal
- Hipertensión en pacientes con historia familiar de hipertensión arterial, en familiares jóvenes o con historia de accidente cerebrovascular
- Pacientes con hipertensión y fibrilación atrial (18)

CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

El examen de supresión de aldosterona usualmente es necesario para la confirmación del diagnóstico y puede realizarse tanto de manera oral como intravenosa (19).

Para realizar el examen vía oral, lo usual es administrar cargas orales altas de sodio durante tres días. Luego del tercer día, se recolecta una muestra de orina de 24 horas para la medición de sodio, aldosterona y creatinina. Una secreción urinaria de aldosterona mayor a 12 microgramos en 24 horas es un hallazgo consistente con hiperaldosteronismo primario.

Para realizar el examen vía intravenosa, se administran 2 litros de solución salina isotónica en un periodo de 4 horas, idealmente con el paciente sentado. Una concentración plasmática de aldosterona sobre los 10

ng/dL es un hallazgo que también confirma el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.

Métodos para identificar los subtipos de hiperadosteronismo primario:

1. TAC con medio de contraste intravenoso: usualmente es el estudio inicial para diferenciar entre adenoma e hiperplasia y excluir el carcinoma adrenal.
2. Cateterización de venas adrenales: la medición de aldosterona en muestras de sangre venosa adrenal es el mejor criterio para distinguir entre hiperplasia bilateral y unilateral (20).

CONCLUSIÓN

El hiperaldosteronismo primario es una patología de la que cada día se conoce más y se diagnostica de forma más temprana; sin embargo, sigue siendo una entidad altamente subdiagnosticada. En la literatura clásica se habla sobre una patología que debe cumplir con dos criterios para su diagnóstico, hipertensión arterial más hipokalemia, sin embargo, estudios actuales confirman que la hipokalemia es un hallazgo bastante inconsistente en la presentación de esta patología. La revisión de la fisiopatología del exceso primario de mineralocorticoides ayuda a entender por qué la hipokalemia es un hallazgo tan inconstante y nos da la oportunidad de tener un mayor conocimiento sobre el génesis de la patología para con el fin de brindar más herramientas para su diagnóstico temprano y con esto, disminuir el riesgo cardiovascular asociado a esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

3. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371:1921.
4. Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2:198.
5. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med* 2019; 285:126.
6. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999; 353:1341.
7. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1780.
8. Xekouki P, Hatch MM, Lin L, et al. KCNJ5 mutations in the National Institutes of Health cohort of patients with primary hyperaldosteronism: an infrequent genetic cause of Conn's syndrome. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19:255.
9. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:41.

10. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168:80.
11. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:41.
12. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlusser Y, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994; 121:877.
13. Zarifis J, Lip GY, Leatherdale B, Beevers G. Malignant hypertension in association with primary aldosteronism. *Blood Press* 1996; 5:250.
14. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309.
15. Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1320.
16. Boulkroun S, Beuschlein F, Rossi GP, et al. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *Hypertension* 2012; 59:592.
17. Nanba K, Omata K, Else T, et al. Targeted Molecular Characterization of Aldosterone-Producing Adenomas in White Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:3869.
18. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:41.
19. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:607.
20. El Ghorayeb N, Mazzuco TL, Bourdeau I, et al. Basal and Post-ACTH Aldosterone and Its Ratios Are Useful During Adrenal Vein Sampling in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1826.

Evidencia de Tiotropio en asma. Evidence of Tiotropium in asthma.

Stephanie Veronica Yagua Velasquez¹ Luis Diego Solano Vega²

^{1y 2} Médico general. Trabajador independiente, San José Costa Rica.

Contactos: syagua@me.com drdiegosolano@gmail.com

RESUMEN

El asma es una enfermedad crónica con una carga de enfermedad significativa y muchos pacientes no logran controlar la patología a pesar de la terapia médica recomendada¹⁹. Los objetivos a largo plazo del manejo del asma incluyen lograr un buen control de los síntomas, minimizar el riesgo de exacerbaciones del asma, reducir las hospitalizaciones, el uso de medicación de rescate, la limitación del flujo aéreo y los efectos secundarios, así como permitir niveles adecuados de actividad²⁹. De acuerdo con las pautas de la Iniciativa Global para el Asma (GINA), el manejo del asma se basa en un pilar angular de la terapia con corticosteroides inhalados (ICS), complementada con terapias adicionales para aquellos con un control de la enfermedad insatisfactorio o en deterioro de su condición respiratoria¹. El tiotropio, un broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada que se administra una vez al día, está indicado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) durante más de una década y ha sido aprobado recientemente en varios países para el tratamiento del asma¹⁸.

En esta revisión, se resumió el efecto significativo del tiotropio para el tratamiento del asma moderada a grave, principalmente en el aumento del PEF matutino, el PEF vespertino, el FEV máximo y el FEV mínimo según los RCTs de alta calidad. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la CVF máxima, CVF mínima, EA y EA graves; se reveló que se necesitan más RCTs de alta calidad con muestras más grandes para recopilar evidencia más sólida sobre la eficacia terapéutica y la seguridad del tiotropio para la práctica clínica.

Abreviaturas

AE = evento adverso, FEV = volumen espiratorio forzado, FVC = capacidad vital forzada, ICS = corticosteroides inhalados, LABA = agonistas beta 2 inhalados de acción prolongada, DM = diferencia de medias, OR = razones de probabilidades, PEF = flujo espiratorio máximo, RCTs = ensayos controlados aleatorios, RR = riesgo relativo.

Palabras Clave: Asma, bromuro de tiotropio, tiotropio, antagonistas receptores muscarinicos, broncodilatador.

Cómo citar:

Yagua Velasquez, S. V., & Solano Vega, L. D. Evidencia de Tiotropio en asma. Revista Ciencia Y Salud, 5(3), Pág. 42-51. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.281>

Recibido: 12/mar/2021

Aceptado: 26/may/2021

Publicado: 22/jun/2021



Abstract

Asthma is a chronic disease with a significant disease burden and many patients fail to control the disease despite recommended medical therapy.¹⁹ The long-term goals of asthma management include achieving good control of symptoms, minimizing risk asthma exacerbations, reduce hospitalizations, use of rescue medication, airflow limitation and side effects, as well as allow normal levels of activity.²⁹ According to the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines, asthma management is based on a cornerstone of inhaled corticosteroid therapy (ICS), supplemented with complementary therapies for those with poor or deteriorating disease control.¹ Tiotropium, a long-acting anticholinergic bronchodilator that is administered once a day, it is indicated for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for more than a decade and has recently been approved in several countries for the treatment of asthma.¹⁸ In this review, we summarized the significant effect of tiotropium for the treatment of moderate-to-severe asthma, mainly in increasing morning PEF, evening PEF, peak FEV and trough FEV based on high-quality RCTs. Nevertheless, no significant difference in peak FVC, trough FVC, AE and serious AE was found between the 2 groups. A close comparison of the 2 groups revealed that more high-quality larger-sample RCTs are needed to gather more strong evidence on the therapeutic efficacy and safety of tiotropium for clinical practice.

Keywords Asthma, tiotropium bromide, tiotropium, muscarinic receptor antagonists, bronchodilator.

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias. El asma es un problema de salud importante en todo el mundo, con una prevalencia mundial de aproximadamente 300 millones y una estimación de cifras en aumento de hasta 400 millones de personas en todo el mundo para 2025.⁸ Es probable que la prevalencia esté sustancialmente subestimada en los países de escasos recursos, donde los medicamentos básicos para el asma no están disponibles y los pacientes tienen dificultades para acceder a la atención médica. La prevalencia del asma es estable o está disminuyendo en muchos países desarrollados, pero está aumentando rápidamente en los países en desarrollo a medida que los estilos de vida se occidentalizan.²⁶ El asma bronquial se define por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar, opresión torácica y dolor que varían con el tiempo y en intensidad, junto con una limitación variable del flujo de aire espiratorio. La limitación del flujo de aire puede volverse persistente con la evolución de la enfermedad.¹ Se desconoce la causa del asma, pero se han identificado factores de riesgo como infecciones respiratorias, humo de tabaco, atopia y las interacciones genéticas-ambientales son importantes y se asocian con el desarrollo de asma.²⁷

Los corticosteroides inhalados (CSI) son los pilares del tratamiento del asma, y otros agentes controladores como la teofilina, los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT) y los agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) están disponibles para los pacientes cuyos síntomas no se controlan con CSI.¹² Recientemente, los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) complementarios y las terapias anti-inmunoglobulina E y antiinterleucina-5 están disponibles para pacientes con síntomas de asma persistentes o exacerbaciones en el Paso 4 de GINA, a pesar del tratamiento optimizado con ICS / LABA.²² Tiotropium es el único LAMA disponible para su uso en el asma; ha sido aprobado para su uso en muchos países, incluso para adultos en Australia, Nueva Zelanda, Canadá y Singapur (mayores de 18 años), en Japón (mayores de 15 años) y en pacientes mayores de 6 años en Europa y el EE.UU.²³

Métodos y metodología

La metodología utilizada en la revisión bibliografía consistió en la utilización de los buscadores; PubMed, Cochrane, OvidSP, y EMBASE; se analizaron las bases de datos para la búsqueda de artículos sobre el tema de interés. Se revisaron publicaciones sobre el tratamiento del asma, resultados obtenidos al usar palabras claves tales como: asma, tiotropio, antagonistas muscarínicos.

Fisiopatología

Debido a su compleja fisiopatología, el asma es difícil de definir de manera simplista.²⁷ La inflamación en las vías respiratorias inferiores muy probablemente surja de una combinación de predisposición genética, exposiciones ambientales y posiblemente alteraciones en el microbioma y metabolito (moléculas de bajo peso molecular en sistemas biológicos).³⁴ La mayoría de asmáticos tienen inflamación tipo 2, llamada así por el tipo 2 linfocitos de células T colaboradoras. La inflamación de tipo 2 se asocia con ciertos perfiles de citocinas (interleucina [IL] -4, IL-5 e IL-14) y células inflamatorias (eosinófilos, mastocitos, basófilos, linfocitos auxiliares T tipo 2 e inmunoglobulina E [IgE] células plasmáticas productoras).³⁶ Se cree que la inflamación subyacente al asma está presente de forma crónica en la mayoría de los casos; sin embargo, el asma a menudo se presenta clínicamente en forma de ataques o episodios. La inflamación subyacente puede estar presente sin síntomas, y el control de la inflamación es fundamental en el tratamiento del asma.²¹

Farmacología

El asma es una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias.¹ La liberación del neurotransmisor acetilcolina de los nervios parasimpáticos tiene un papel clave en la fisiopatología del asma a través de la regulación del tono del músculo liso bronquial^{2,3}, remodelación del músculo liso de las vías respiratorias^{4,5} y secreción de moco a través de la interacción con los receptores muscarínicos (M) en el músculo liso de las vías respiratorias, los ganglios, las glándulas y la vasculatura pulmonar.⁷

El bromuro de tiotropio monohidrato, que está relacionado estructuralmente con el bromuro de ipratropio, es un agente anticolinérgico de segunda generación introducido a principios de la presente década. El tiotropio se diferencia de otros anticolinérgicos en su selectividad relativa funcional y mayor afinidad por los subtipos de receptores muscarínicos. Muestra una afinidad entre 6 y 20 veces mayor por los receptores muscarínicos que el ipratropio. El tiotropio es un antagonista selectivo de los subtipos de receptores muscarínicos del pulmón humano (M1, M2 y M3)^{9,10}, que median la transmisión colinérgica en los ganglios parasimpáticos de la pared de las vías respiratorias y la constricción del músculo liso de las vías respiratorias inducida por acetilcolina y la secreción de moco, respectivamente. La activación de los receptores muscarínicos M3 en el músculo liso de las vías aéreas da lugar a broncoconstricción a través de la estimulación de la fosfolipasa C, que genera la formación de diacilglicol y trifosfato de inositol; estos a su vez estimulan varias cascadas de señalización intracelular que producen cambios en la homeostasis del calcio intracelular y broncoconstricción.¹¹ Aunque el tiotropio se une a los 3 receptores muscarínicos, se disocia mucho más rápido de los receptores M2, lo que da como resultado una acción antagonista más selectiva para los subtipos de receptores muscarínicos M1 y M3. La afinidad del tiotropio por estos receptores es alta y su disociación es lenta, lo que explica la larga duración de su acción broncodilatadora.¹⁰ El tiotropio tiene una duración de aproximadamente 24 h, lo que lo hace adecuado para su administración una vez al día. La vida media del complejo del receptor de tiotropio M3 es de aproximadamente 35 h, en comparación con 0,3 h para el ipratropio. Dado que el tiotropio tiene una duración superior a 24 h, puede mejorar considerablemente la adherencia al fármaco. Las acciones y efectos adversos de la mayoría de agentes anticolinérgicos son muy similares. Dado que se absorben muy mal, todos los agentes anticolinérgicos inhalados aprobados actualmente tienen un margen terapéutico muy amplio y se toleran muy bien. La sequedad bucal es un efecto adverso común de estos agentes pero rara vez es razón suficiente para que el paciente interrumpa

el tratamiento. El mal gusto y un breve acceso de tos son quejas ocasionales. El broncoespasmo paradójico es un efecto idiosincrásico poco común que ocurre en aproximadamente el 0,3% de los pacientes. Al comparar los efectos adversos individuales de los anticolinérgicos con placebo, no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (OR 1,87; IC del 95%: 0,51 a 6,81).⁴⁵ Un estudio de meta análisis reciente de Barr et al informó que la boca seca fue significativamente más común con tiotropio que con placebo, ipratropio o salmeterol, y la infección del tracto urinario fue significativamente más común que con placebo o ipratropio.⁴⁴ Dado que el tiotropio puede empeorar los signos y síntomas asociados con la hiperplasia prostática, el glaucoma de ángulo estrecho u obstrucción del cuello de la vejiga debe usarse con precaución en pacientes con cualquiera de estas afecciones. Los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina de ~ 50 ml / min) deben ser controlados de cerca, porque el tiotropio se excreta predominantemente por los riñones a través de la secreción activa. Otras reacciones notificadas en pacientes individuales incluyeron estreñimiento, aumento de la frecuencia cardíaca, visión borrosa, glaucoma, dificultad y retención urinarias.⁴⁵

Farmacoterapia

Las opciones farmacológicas para el tratamiento del asma se dividen en las siguientes tres categorías principales: Medicamentos controladores: se utilizan para reducir la inflamación de las vías respiratorias, controlar los síntomas y reducir los futuros riesgos, como exacerbaciones y la disminución de la función pulmonar. Medicamentos rescate: se proporcionan a todos los pacientes para el alivio de los síntomas según sea necesario, incluso durante el empeoramiento del asma o exacerbaciones. Terapias complementarias para pacientes con asma grave: se pueden considerar cuando los pacientes tienen síntomas persistentes y / o exacerbaciones a pesar del tratamiento optimizado con medicamentos de control de dosis alta (generalmente una dosis alta de CSI más un LABA) y el tratamiento de factores de riesgo modificables.¹

El uso de un fármaco antimuscarínico como el tiotropio además de un LABA puede proporcionar una mejora adicional frente al uso de cualquiera de las terapias individuales, ya que esta combinación puede ofrecer efectos beneficiosos sinérgicos sobre el tono del músculo liso y la broncoconstricción.³⁷ En consecuencia, el uso de tiotropio como terapia de mantenimiento adicional en el asma mal controlada en pacientes adultos se ha integrado en las recomendaciones actuales de la Iniciativa Global para el Asma, y los resultados actuales informados de los ensayos en adolescentes también apoyan estas recomendaciones para pacientes de 12 y mayores.¹

Evidencia

Los objetivos a largo plazo del manejo del asma son lograr un buen control de los síntomas y mantener los niveles normales de actividad, para minimizar el riesgo de muerte relacionada con el asma, exacerbaciones, limitación persistente del flujo de aire y efectos secundarios.¹ De acuerdo con varios protocolos, el antagonista muscarínico de acción corta (SAMA), el bromuro de ipratropio, puede usarse en múltiples dosis durante los ataques de asma.^{14,15} A la luz de los datos de seguridad y eficacia de los ensayos clínicos consiguientes descritos en esta revisión, la FDA aprobó por primera vez tiotropium (aerosol para inhalación de bromuro de tiotropio). En septiembre de 2015 para tratamiento de mantenimiento prescrito para el asma a largo plazo, una vez al día, en pacientes de 12 años o más.¹⁶ En febrero de 2017, la FDA extendió esta aprobación a los mayores de seis años.²⁰ Esta aprobación de la FDA se basa en datos de eficacia y seguridad del programa de desarrollo clínico de Fase II y Fase III UniTinA-asthma®, que incluyó más de 150 sitios en todo el mundo con más de 6.000 pacientes, incluidos 804 niños (de 6 a 11 años).²⁰ Existe una cantidad significativa de datos que respaldan la eficacia y seguridad del tiotropio en pacientes adultos con asma en diferentes grados de gravedad, observándose mejoras en la función pulmonar y el control del asma.^{38,39} Con respecto a la PEF existen 7 estudios con 2146 pacientes en el grupo de tiotropio y 2197 pacientes en el grupo de control estudiaron el FEM matutino. Sobre la base del valor de la prueba de I2 (99,6% > 50%) y el valor de P de la prueba de chi-cuadrado (.000 <.05), se seleccionó el modelo de efectos aleatorios

para el análisis del PEF matutino. El resultado agrupado mostró que el grupo de tiotropio se asoció con un efecto significativo en la mejora del PEF matutino frente al grupo de control (DME: 3,29; IC del 95%: 2,03 a 4,55). Ocho estudios con 2412 pacientes en el grupo de tiotropio y 2465 pacientes en el grupo de control informaron el PEF vespertino. Sobre la base del valor de la prueba de I2 (99,5% > 50%) y el valor de P de la prueba de chi-cuadrado (.000 < .05), se aplicó el modelo de efectos aleatorios para analizar el PEF vespertino. Según los resultados agrupados, el PEF vespertino mejoró notablemente en el grupo de tiotropio frente al grupo de control (DME: 3,36, IC del 95%: 2,24 a 4,4).^{38,39,48,49,50} Seguidamente la evidencia que tenemos con el FEV existen 6 estudios con 2162 pacientes en el grupo de tiotropio y 2227 pacientes en el grupo de control informaron el VEF pico. Sobre la base del valor de la prueba de I2 (99,6% > 50%) y el valor de P de la prueba de chi-cuadrado (.000 < .05), se seleccionó el modelo de efectos aleatorios para el análisis del VEF pico. El resultado combinado mostró una tendencia significativamente mejorada del VEF pico en el grupo de tiotropio frente al grupo de control (DME: 2,67, IC del 95%: 1,47-3,88).^{38,39,48,49,50} Cinco estudios con 1896 pacientes en el grupo de tiotropio y 1959 pacientes en el grupo de control informaron el VEF mínimo. Sobre la base del valor de la prueba de I2 (99,3% > 50%) y el valor de P de la prueba de chi-cuadrado (.000 < .05), se seleccionó el modelo de efectos aleatorios para el análisis del VEF mínimo. Según los resultados agrupados, hubo una mejora notable del FEV valle en el grupo de tiotropio frente al grupo de control (DME: 1,90, IC del 95%: 0,87-2,92).^{38,39,48,49,50} Cuatro estudios con 1818 pacientes en el tiotropio y 1896 pacientes en el grupo de control informaron FVC máxima. Sobre la base del valor de la prueba I2 (99,4% > 50%) y el valor P de la prueba Chi-cuadrado (.000 < .05), se seleccionó el modelo de efectos aleatorios para el análisis de la CVF máxima. Según los resultados agrupados, no se encontraron diferencias significativas en la CVF máxima entre los 2 grupos (DME: 0,77, IC del 95%: 0,21-1,76).^{38,39,48,49,50} Finalmente con la CVF existen cuatro estudios con 1818 pacientes en el tiotropio y 1896 pacientes en el grupo de control mostraron los resultados de la CVF mínima. Sobre la base del valor de la prueba I2 (99,1% > 50%) y el valor P de la prueba Chi-cuadrado (.000 < .05), se seleccionó el modelo de efectos fijos para el análisis de la CVF mínima. Según el resultado agrupado, no se identificaron diferencias significativas en la CVF mínima entre los dos grupos (DME: 0,67, IC del 95%: 0,18-1,53).^{38,39,48,49,50} En base a estudios anteriores respaldados por Rodrigo et al,⁴⁷ tres estudios identificaron el efecto notable del tiotropio en la mejora del asma en 100 ml ($p < 0,001$) y el pico del FEV1 (cambio medio desde el valor inicial) en 120 ml ($p < 0,001$) frente al placebo. El porcentaje de pacientes disminuyó significativamente con tiotropio que sufrían de un episodio de empeoramiento del Cuestionario de control del asma 7 (un cambio desde el valor inicial del ensayo de 0,5 puntos o más) frente al placebo (2,1% frente a 4,8%, número necesario a tratar 1/4). El tiotropio también redujo significativamente el número de pacientes con una o más exacerbaciones frente al placebo (17,6 frente al 23,8%, número necesario para tratar 1/4). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en EA (27,3% frente a 27,1%), EA graves (6,5% frente a 7,1%), uso de medicación de rescate, retiros y retiros por EA.^{38,39,48,49,50} El método y la facilidad de administración del fármaco son factores adicionales a considerar en la elección del tratamiento y pueden influir en la adherencia al tratamiento.⁴² Varias combinaciones de ICS más LABA están disponibles en un solo inhalador, lo que puede facilitar la adherencia del paciente a ambos componentes del régimen de tratamiento. También hay alguna evidencia que sugiere que la administración de CSI más un LABA a través de un solo inhalador proporciona beneficios sinérgicos que no se observan cuando los dos componentes se administran por separado.⁴³

Conflicto de interés

Los autores declaran ningún conflicto de interés.

CONCLUSIONES

El asma se conoce como una enfermedad obstructiva clínica común de las vías respiratorias y los broncodilatadores se usan comúnmente para controlar los síntomas del asma. El objetivo final del manejo del

asma es no solo controlar los síntomas del asma, sino también reducir la incidencia de ataques agudos y EA. La patogenia del asma explica por qué se recomienda la inhalación de CSI y antagonistas del receptor beta-2 de acción corta (SABA) para el tratamiento del asma persistente. ICS controla la inflamación de las vías respiratorias y SABA alivia el espasmo de las vías respiratorias para controlar los síntomas agudos del asma. Para reducir los efectos secundarios del medicamento, las pautas establecen que cuanto más se trate el asma, mayor será la dosis de CSI inhalado. A pesar de las dosis más altas de CSI inhalados, todavía no se puede controlar parte del asma. Por lo tanto, hay una gran demanda de nuevos fármacos válidos y alternativos para tratar el asma en la práctica clínica. El bromuro de tiotropio es un antagonista del receptor altamente selectivo para el receptor muscarínico de acetilcolina (Ach), y tiene el efecto de una dilatación continua de las vías respiratorias durante 16 horas debido a la disociación lenta del receptor Ach M3.46 En el asma, el tiotropio es una opción de tratamiento eficaz cuando se agrega a los CSI, con o sin controladores adicionales, en adultos, adolescentes y niños en una variedad de grados de asma. Existe fuerte evidencia que apoya la mejora de la espirometría y exacerbaciones del asma con tiotropio en pacientes con asma moderada y grave; por lo tanto, el tiotropio puede ser una intervención eficaz en pacientes con asma. Además, evidencia respalda el tiotropio como una opción complementaria bien tolerada para el tratamiento del asma sintomática, independientemente de la edad y la gravedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informe principal de la GINA 2020 - Iniciativa mundial para el asma - GINA [Internet]. Iniciativa Global para el Asma - GINA. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Canning B. Regulación refleja del tono del músculo liso de las vías respiratorias. *Revista de fisiología aplicada*. 2006; 101 (3): 971-985.
3. Goyal M, Jaseja H, Verma N. Aumento del tono parasimpático como causa subyacente del asma: una hipótesis. *Hipótesis médicas*. 2010; 74 (4): 661-664.
4. Gosens R, Bos I, Zaagsma J, Meurs H. Efectos protectores del bromuro de tiotropio en la progresión del remodelado del músculo liso de las vías respiratorias. *Revista estadounidense de medicina respiratoria y de cuidados intensivos*. 2005; 171 (10): 1096-1102.
5. Bos I, Gosens R, Zuidhof A, Schaafsma D, Halayko A, Meurs H et al. Inhibición de la remodelación de las vías respiratorias inducida por alérgenos por tiotropio y budesonida: una comparación. *Revista respiratoria europea*. 2007; 30 (4): 653-661.
6. Baker B, Peatfield A, Richardson P. Control nervioso de la secreción de mucina en los bronquios humanos. *La revista de fisiología*. 1985; 365 (1): 297-305.
7. Belmonte K. Vías colinérgicas en los pulmones y terapia anticolinérgica para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Actas de la American Thoracic Society*. 2005; 2 (4): 297-304.
8. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. La carga global del asma: resumen ejecutivo del Informe

del Comité de Difusión de GINA. *Alergia*. 2004; 59 (5): 469-478.

9. Haddad E, Mak J, Hislop A, Haworth S, Barnes P. Caracterización de subtipos de receptores muscarínicos en las vías respiratorias de los cerdos: estudios de unión de radioligando y transferencia Northern. *Revista Estadounidense de Fisiología: Fisiología Celular y Molecular Pulmonar*. 1994; 266 (6): L642-L648.

10. Disse B, Speck G, Rominger K, Witek T, Hammer R. Tiotropium (SPIRIVA™): consideraciones mecánicas y perfil clínico en la enfermedad pulmonar obstructiva. *Ciencias de la vida*. 1999; 64 (6-7): 457-464.

11. [Internet]. Rc.rcjournal.com. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://rc.rcjournal.com/content/respcare/52/7/833.full.pdf>

12. Melani A. Antagonistas muscarínicos de acción prolongada. Revisión de expertos de farmacología clínica. 2015; 8 (4): 479-501.

13. Montuschi P. Tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Revista Internacional de EPOC*. 2006; 1 (4): 409-423.

14. Rodrigo G, Rodrigo C. El papel de los anticolinérgicos en el tratamiento del asma aguda. *Pecho*. 2002; 121 (6): 1977-1987.

15. Rodrigo G, Rodrigo C. Protocolo de triple inhalación de fármacos para el tratamiento del asma aguda gravea. *Pecho*. 2003; 123 (6): 1908-1915.

16. [Internet]. Accessdata.fda.gov. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207070s000lbl.pdf

17. Gershon A, Campitelli M, Croxford R, Stanbrook M, To T, Upshur R et al. Combinación de agonistas β de acción prolongada y corticosteroides inhalados en comparación con agonistas β de acción prolongada solos en adultos mayores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *JAMA*. 2014; 312 (11): 1114.

18. Kerstjens H, O'Byrne P. Tiotropium para el tratamiento del asma: una evaluación de la seguridad de los medicamentos. Opinión de expertos sobre seguridad de los medicamentos. 2016; 15 (8): 1115-1124.

19. Rashid Q, Klein R. Tiotropium en el tratamiento de pacientes con asma. *Revista médica del sur*. 2014; 107 (5): 330-337.

20. [Internet]. Boehringer-ingenelheim.us. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.boehringer-ingenelheim.us/press-release/fda-expands-approval-spiriva-respimat-tiotropium-bromide-inhalation-spray>
21. [Internet]. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.careoregon.org/docs/default-source/providers/best-practice-guidelines/athsma/2007_nhlbi_asthma_summary_report.pdfhttps://www.careoregon.org/docs/default-source/providers/best-practice-guidelines/asthma/2007_nhlbi_asthma_summary_report.pdf
22. [Internet]. Accessdata.fda.gov. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-395.pdf_Spiriva_Approv.pdf
23. Halpin D, Kaplan A, Russell R. ¿Por qué elegir tiotropio para mi paciente? Una revisión integral de las acciones y los resultados frente a otros broncodilatadores. *Neumología*. 2017; 128: 28-41.
24. A T, Stanojevic S, Moores G, Gershon A, Bateman E, Cruz A y otros. Prevalencia mundial del asma en adultos: hallazgos de la encuesta transversal de salud mundial. *Salud Pública de BMC*. 2012; 12 (1).
25. Asher M, Montefort S, Björkstén B, Lai C, Strachan D, Weiland S et al. Tendencias temporales mundiales en la prevalencia de síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica y eccema en la infancia: las Fases Uno y Tres de ISAAC repiten encuestas transversales multinacionales. *La Lanceta*. 2006; 368 (9537): 733-743.
26. Papi A, Brightling C, Pedersen S, Reddel H. Asthma. *La Lanceta*. 2018; 391 (10122): 783-800.
27. Informe del panel de expertos 3 (EPR-3): Directrices para el diagnóstico y manejo del asma - Informe resumido 2007. *Revista de alergia e inmunología clínica*. 2007; 120 (5): S94-S138.
28. Miller A. Etiologías, fisiopatología y tratamiento alternativo / complementario del asma [Internet]. Go.gale.com. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA71948211&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=10895159&p=AONE&sw=w>
29. Datos y estadísticas sobre el asma | Asma Reino Unido [Internet]. Asma Reino Unido. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.asthma.org.uk/about/media/facts-and-statistics/>
30. Ober C, Yao T. La genética del asma y las enfermedades alérgicas: una perspectiva del siglo

XXI. Revisiones inmunológicas. 2011; 242 (1): 10-30.

31. Holloway J, Yang I, Holgate S. Genética de la enfermedad alérgica. *Revista de alergia e inmunología clínica*. 2010; 125 (2): S81-S94.

32. Harb H, Renz H. Actualización sobre epigenética en enfermedades alérgicas. *Revista de alergia e inmunología clínica*. 2015; 135 (1): 15-24.

33. Jackson D, Gangnon R, Evans M, Roberg K, Anderson E, Pappas T et al. Las enfermedades por rinovirus sibilantes en la vida temprana predicen el desarrollo del asma en niños de alto riesgo. *Revista estadounidense de medicina respiratoria y de cuidados intensivos*. 2008; 178 (7): 667-672.

34. Bunyavanich S, Schadt E. Biología de sistemas del asma y enfermedades alérgicas: un enfoque multiescala. *Revista de alergia e inmunología clínica*. 2015; 135 (1): 31-42.

35. Leynaert B, Sunyer J, García-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I et al. Diferencias de género en la prevalencia, el diagnóstico y la incidencia del asma alérgica y no alérgica: una cohorte basada en la población. *Tórax*. 2012; 67 (7): 625-631.

36. Fahy J. Inflamación tipo 2 en el asma: presente en la mayoría, ausente en muchos. *Nature Reviews Immunology*. 2014; 15 (1): 57-65.

37. Pera T, Penn R. Cruce entre los receptores beta-2-adrenérgicos y los receptores muscarínicos de acetilcolina en las vías respiratorias. *Opinión actual en farmacología*. 2014; 16: 72-81.

38. Paggiaro P, Halpin D, Buhl R, Engel M, Zubek V, Blahova Z et al. El efecto del tiotropio en el asma sintomático a pesar de los corticosteroides inhalados de dosis baja a media: un ensayo controlado aleatorio. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016; 4 (1): 104-113.e2.

39. Kerstjens H, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M et al. Tiotropio en el asma mal controlado con la terapia de combinación estándar. *Revista de Medicina de Nueva Inglaterra*. 2012; 367 (13): 1198-1207.

40. Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M, Sigmund R, Downie J et al. Tiotropio en adolescentes asmáticos sintomáticos a pesar de los corticosteroides inhalados: un estudio aleatorizado de rango de dosis. *Neumología*. 2014; 108 (9): 1268-1276.

41. Hamelmann E, Bernstein J, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, Verri D, Unseld A et al. Un ensayo controlado aleatorio de tiotropio en adolescentes con asma sintomática grave. *Revista respiratoria europea*. 2016; 49 (1): 1601100.

42. Guest J, Davie A, Ruiz F, Greener M. Cambiar a los pacientes con asma a un esteroide inhalado una vez al día mejora el cumplimiento y reduce los costos de atención médica. *Revista respiratoria de atención primaria*. 2005; 14 (2): 88-98.
43. Nelson H, Chapman K, Pyke S, Johnson M, Pritchard J. Sinergia mejorada entre el propionato de fluticasona y el salmeterol inhalado con un solo inhalador versus inhaladores separados. *Revista de alergia e inmunología clínica*. 2003; 112 (1): 29-36.
44. Broncodilatadores una vez al día para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica | Indacaterol versus tiotropio | *Revista estadounidense de medicina respiratoria y de cuidados intensivos* [Internet]. *Atsjournals.org*. 2021 [citado el 6 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200910-1500OC>
45. Asano K. Actividad supresora del bromuro de tiotropio en la producción de metaloproteinasas de matriz a partir de fibroblastos pulmonares in vitro. 2021.
46. Meng J, Li H, Luo M, Li H. Eficacia del tiotropio en el tratamiento de pacientes con asma moderada a grave. 2021.
47. PMC E. Europe PMC [Internet]. *Europepmc.org*. 2021 [cited 6 June 2021]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/26231467>
48. Terapia intensiva con bromuro de tiotropio para adultos con asma no controlada | *NEJM* [Internet]. *Revista de Medicina de Nueva Inglaterra*. 2021 [citado el 6 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1008770>
49. Fardon T, Haggart K, Lee D, Lipworth B. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. 2021.
50. Szeffler S, Murphy K, Harper T, Boner A, Laki I, Engel M et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. 2021.

Psoriasis: revisión bibliográfica.

Psoriasis: Literature Review.

Wady Mauricio Barboza Hernández¹, Fabian Leonardo Sobrado Esquivel².

1 y 2 Médico general Caja costarricense de seguro social, Guanacaste Costa Rica.

Contactos: barboza.dr@hotmail.com fsobrado88@hotmail.com

RESUMEN

En el contexto de atención primaria en salud, la valoración, diagnóstico y manejo de patologías dermatológicas es de suma frecuencia, siendo la psoriasis una de ellas. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica, de base genética y mediada inmunológicamente. Puede ser desencadenada y/o agravada por múltiples factores.

Dada su relativa frecuencia en la consulta médica general, el objetivo de este artículo consiste en la revisión y ordenamiento de algunos conceptos básicos de la patología para su adecuado abordaje.

Palabras Clave: Psoriasis, Dermatitis, Metabolic Syndrome, Autoimmune.

ABSTRACT

In the context of general medicine, the assessment, diagnosis and management of dermatological pathologies is extremely frequent, psoriasis being one of them.

Psoriasis is an inflammatory, systemic, chronic, genetically based, immunologically mediated disease. It can be triggered and / or aggravated by multiple factors.

Given its relative frequency in general medical consultation, the objective of this article is to update and review some basic concepts of the pathology, for its proper approach.

Keywords: Psoriasis, syndrome metabolic syndrome, psoriatic artrthis, dermatosis, Skin Diseases.

Cómo citar:

Barboza Hernández, W. M., & Sobrado Esquivel, F. L. Psoriasis: Revisión bibliográfica. Revista Ciencia Y Salud, 5(3), Pág. 52-59. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.305>

Recibido: 12/mar/2021

Aceptado: 24/may/2021

Publicado: 22/jun/2021



INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica, con una presentación clínica variable (se omite la palabra “asintomática”), de origen multifactorial y una base inmunogenética. Se desconoce la causa, pero parecen influir factores inmunitarios, genéticos, psicósomáticos, ambientales y bacterianos (1).

Se manifiesta en piel con lesiones eritemato-escamosas producidas por la hiperproliferación de queratinocitos, siendo este proceso mediado por citoquinas proinflamatorias. Puede afectar mucosas, faneras y frecuentemente comprometer las articulaciones. La psoriasis es una patología no contagiosa (1,2).

METODOLOGÍA

Para la elaboración del artículo se consultaron las bases de datos médicas certificadas pertenecientes a la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad (BINASSS) como Scielo, además se obtuvieron artículos de los sitios Web de New England Journal Medicine (<https://www.nejm.org>), Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e International Psoriasis Council (<https://www.psoriasisCouncil.org/>). La búsqueda se realizó utilizando los términos presentados a continuación: “Psoriasis”, “tratamiento de psoriasis”, “fisiopatología de psoriasis”, “Actualización en psoriasis”. Se revisó un total de cuatro libros de medicina y 11 artículos, de los cuales 4 son en español y los demás en inglés. Los artículos revisados comprenden del período de año 2009 al 2018. La mayoría de los artículos son de revisión bibliográfica y sistémica; además de guías de manejo, que incluye información acerca de epidemiología, etiología, diagnóstico y tratamiento de psoriasis.

DISCUSIÓN

1-Epidemiología

La prevalencia de la psoriasis en la población caucásica es entre el 2% y el 3%. Se da en todas las edades y en ambos géneros por igual. Se pueden identificar dos picos de aparición; una temprana, cuya incidencia máxima es a los 22.5 años de edad y la tardía que se presenta alrededor de los 55 años de edad (2).

El inicio temprano sugiere una enfermedad más grave y crónica y suele haber un antecedente familiar positivo de psoriasis.

La incidencia es variable, en general alrededor de 1.5 a 2% en países occidentales. Se observan formas leves en 77% de los casos, el resto son de moderados a graves (2, 4).

2-Etiología

Es autoinmunitaria y multifactorial, con fuerte influencia genética y variabilidad fenotípica (1). Es frecuente la afección de zonas que han sufrido traumatismos (fenómeno de Koebner). Hay otros factores externos que pueden exacerbar la psoriasis como infecciones, estrés y fármacos (litio, bloqueadores beta y antipalúdicos) (3).

3-Fisiopatología

Se postulan muchas teorías, entre ellas:

Genética: Hay antecedentes familiares en 33% de los enfermos; se cree que la transmisión es autosómica dominante o multifactorial (poligénica). Cuando un progenitor tiene psoriasis, 8% de la descendencia la presenta; cuando los dos progenitores tienen psoriasis, 41% de los hijos la padece.

Se ha relacionado con los antígenos HLA-Cw6 más fuertemente, HLA-B13, HLA-Bw57 y HLA-Cw*0602 (psoriasis en gota y artritis psoriática) El gen de mayor susceptibilidad a la psoriasis es el PSORS1 (4).

Regulación de queratinocitos: Se observa gran actividad mitótica y bioquímica; se ha demostrado aumento de la capacidad de reproducción epidérmica, con disminución de la duración del ciclo celular de tres semanas a solo tres días. El fenómeno fundamental consiste en aumento del crecimiento de queratinocitos

epidérmicos y alteración de su diferenciación (2, 4).

Alteraciones inmunitarias: Los linfocitos T CD8+ son la principal población de linfocito T en las lesiones. La epidermis y la dermis reaccionan como un sistema integrado: los cambios descritos en la capa germinativa de la epidermis y los cambios inflamatorios en la dermis desencadenan cambios epidérmicos.

El mantenimiento de las lesiones psoriásicas se considera una respuesta inmunitaria autorreactiva persistente (2, 4).

4-Clasificación

Tipo I: comienzo antes de los 40 años, prevalencia de afección familiar y fuerte asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA Cw*0602. Presenta mayor predisposición a artritis psoriásica.

Tipo II: comienzo posterior a los 40 años, casos aislados, menor prevalencia familiar y menor correlación con antígenos de histocompatibilidad (3).

También, por la morfología (gotas, placas, anular, numular, ostráceo, circinada, pustulosa, rupiode, folicular, entre otras).

Además, por tiempo de evolución; La psoriasis estable crónica (placa), está presente en la mayoría de los pacientes con lesiones inactivas crónicas que tiene una evolución de meses y años que se modifica con lentitud (1, 3).

5-Factores desencadenantes/agravantes

Trauma físico y/o químico: la fricción por los pañales en lactantes y niños. La ropa ajustada, laceraciones, escisiones, piercings y tatuajes que puedan desencadenar el fenómeno de Koebner, en adolescentes y adultos.

Infecciones Bacterianas: más del 60% de los casos en niños se asocia a infecciones del tracto respiratorio superior, faringitis estreptocócica y ocasionalmente dermatitis perianal.

Infecciones Micóticas: Cándida Albicans en los pliegues y Malassezia Furfur en cuero cabelludo pueden favorecer al agravamiento de la psoriasis.

Infecciones Virales: la infección por HIV puede dar lugar a una psoriasis severa y refractaria al tratamiento habitual. Existen otros virus descriptos.

Medicamentos: corticoides sistémicos, cloroquina, hidroxiclороquina, antiinflamatorios no esteroideos, carbonato de litio, terbinafina, interferón, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, progesterona, ioduro de potasio, sales de oro y otros.

Otros: estrés emocional, tabaco y alcohol (2, 5).

6-Manifestaciones clínicas

La dermatosis es bilateral, con tendencia a la simetría. Predomina en la piel cabelluda, las salientes óseas como los codos y las rodillas, la región sacra y caras de extensión de extremidades. En ocasiones afecta el ombligo, las palmas, las plantas, genitales y pliegues de flexión (psoriasis invertida). Las lesiones a veces son únicas, pero también pueden ser generalizadas. En cara es infrecuente.

A continuación, se describen algunas variantes:

Psoriasis vulgar (lesiones tipo placa, estables), inversa (afecta axilas, ingles, región supramamaria y ombligo), psoriasis eruptiva (goteada, múltiples pápulas, pequeñas, eritematosas y descamativas), psoriasis pustulosa (la piel es eritematosa, tiene pústulas y escamas de forma variable; la eritrodermia es cuando se afecta más del 90% de la piel), afección ungueal (en 40% de los pacientes, erosiones puntiformes (signo del dedal), hiperparaqueratosis y manchas).

7-Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad es clínico.

El raspado metódico es una prueba sencilla que consiste en el curetaje de una placa de psoriasis. Con esta técnica se ponen de manifiesto tres signos:

Signo de la vela de estearina: Desprendimiento de escamas secas y blancas (3).

Signo de la membrana desplegable: película consistente, blanca pardusca y húmeda (3).

Signo del rocío sangrante (Signo de Auspitz): puntillado hemorrágico. Se considera patognomónico para el diagnóstico (3, 10).

Para cuantificar la severidad de la enfermedad existen algunas mediciones clínicas, a continuación, se mencionan algunas de las más importantes:

BSA (Body Surface Area): Consiste en el cálculo directo de la superficie corporal

Afectada. Emplea la palma de la mano del paciente como el equivalente al 1% de la superficie corporal. Puntuación total máxima 100%, una afección mayor a 10% se considera severa (3).

PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

Representa el estándar de medición de la severidad de la psoriasis. Evalúa el grado de eritema, descamación e infiltración de las placas de psoriasis con relación del área topográfica comprometida, dando una puntuación de 0 a 72. Valores mayores a 10 puntos, se considera severa (3).

DLQI (Evaluación de la calidad de vida)

Es un cuestionario de 10 preguntas que completa el paciente. Incluye preguntas relacionadas con los síntomas y sensaciones, actividades cotidianas, ocio, trabajo y colegio, relaciones personales y tratamiento. La puntuación comprende valores de 0 a 30. Valores mayores a 10 puntos, se considera severa (3, 9).

8-Comorbilidades

Los pacientes con psoriasis cutánea moderada a severa tienen mayor asociación con algunas comorbilidades, que puede relacionarse a través de mecanismos patogénicos comunes.

Los pacientes con psoriasis tienen un incremento de 4 veces el riesgo de diabetes tipo 2, 3 veces más el riesgo de infarto de miocardio y expectativa de vida acortada de 4 años comparada con los controles sanos (7, 14).

Casi la mitad de todos los pacientes con psoriasis mayores de 65 años tienen al menos tres comorbilidades.

Según la National Psoriasis Foundation, hasta 30% de los pacientes con psoriasis tienen artritis psoriásica. Con frecuencia se presenta después de iniciada la dermatosis y con menor frecuencia antes o al mismo tiempo. Es inflamatoria y progresiva, y además varía desde leve o moderada no destructiva hasta grave y rápidamente destructiva.

El factor reumatoide está presente en 3 a 13% de los pacientes. Puede presentarse como poliartritis crónica progresiva, con afección principalmente de las articulaciones interfalángicas de las manos y los pies. Hay dolor y flogosis; ocurre psoriasis ungueal en 80%.

La inflamación sistémica se asocia con un número de adipocitoquinas como TNF alfa, adiponectina, leptina e inhibidor 1 del activador del plaminógeno (PAI-1). Entre las citoquinas inflamatorias, el TNF alfa juega un rol principal en psoriasis y síndrome metabólico. Varios reportes indican la asociación entre psoriasis y síndrome metabólico (7).

La obesidad, principalmente la visceral causa hipoadiponectinemia, que ocasiona un mayor riesgo cardiovascular. Existe un estado de inflamación crónica de bajo grado en pacientes obesos y esto podría explicar

el rol que juega la obesidad en el desarrollo de psoriasis.

Las condiciones cardiovasculares asociadas significativamente con psoriasis son enfermedad isquémica cardíaca, angina e infarto de miocardio; enfermedad cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, e infarto cerebrovascular; enfermedad vascular periférica.

La psoriasis podría asociarse con disfunción endotelial por aumento de citoquinas pro-inflamatorias como así también anormalidades metabólicas (7, 8).

Finalmente y no menos importante, se ha identificado una relación en el aumento de casos de depresión y ansiedad, asociado con la presencia concomitante de psoriasis; además de un ligero incremento en la ideación suicida (9).

9-Tratamiento

Algunos factores influyen en la elección del tratamiento, tales como la edad de inicio, el tipo de psoriasis, el lugar y la extensión de las lesiones, tratamientos previos y comorbilidades (1).

No debe obviarse el hecho de la consideración de la psoriasis como una enfermedad sistémica, actualmente es clara la relación entre dicha patología de la piel con obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia y con trastornos del estado emocional, como depresión, ansiedad e intentos suicidas. Por lo anterior, es importante que el médico tratante de los pacientes con psoriasis deba manejar esta patología desde una perspectiva integral (7, 9).

El tratamiento ideal debe ser eficaz, llevar a remisiones, baja toxicidad, especificidad, con interacción mínima con otros fármacos, buena adherencia por parte del paciente y bajo costo (3).

En muchas ocasiones, los esquemas de tratamiento son complejos y se deben emplear diversos fármacos, lo que hace que los valores de cumplimiento sean bajos.

9.1-Terapia tópica

Se considera de primera línea en casos leves-moderados y circunscritos (2).

En la terapia tópica, destaca el uso de corticoesteroides, sobre todo hidrocortisona, dipropionato de betametasona o propionato de clobetasol (13, 15). También se puede considerar el uso de acetona de triamsinolona en suspensión acuosa, colocado vía intradérmica (2).

Los análogos de vitamina D (Calcipotrieno, ungüento) son una buena opción antipsoriática no esteroidea. Se pueden combinar con esteroides, sobre todo con dipropionato de betametasona o propionato de clobetasol (3, 5).

Otra opción es el uso de inmunomoduladores como tacrolimús 0.1%, que se utiliza preferiblemente en cara, pliegues, mucosas y conducto auditivo externo (4).

Otra opción utilizada por su efecto hidratante es la vaselina y queratolíticos como el ácido salicílico y la urea. También aceites, sales, barros y avena (3).

Es importante considerar los efectos adversos en el uso de glucocorticoides, sobre todo al utilizarlos en períodos prolongados.

9.2-Terapia sistémica

En principio debería reservarse para las formas de terapia moderada-grave, discapacitante (por ejemplo, pustulosa o artropática), que no responde a los esquemas de tratamiento tópico. Destacan dos alternativas: la terapia radiante y el tratamiento sistémico vía oral. La terapia sistémica suele ser prolongada y conlleva numerosos efectos adversos, por lo que debe ser establecida y supervisada por un dermatólogo.

9-2-1 Terapias radiantes (Fototerapia)

Los tratamientos de fototerapia en psoriasis son una de las alternativas más utilizadas en la psoriasis moderada-grave, sobre todo en placas extensas (6); han demostrado ser esquemas de tratamiento seguros y eficaces. El mecanismo de acción consiste en la disminución de la proliferación celular de queratinocitos, fibroblastos y linfocitos, disminución de las sustancias solubles pro-inflamatorias (citoquinas), la expresión de moléculas de adhesión y la angiogénesis. Tradicionalmente se administran dos ciclos al año en varias sesiones. Se utiliza más comúnmente la radiación UVB de banda amplia (290-320 nm) asociada a tratamientos tópicos. La fotoquimioterapia (PUVA) consiste en administrar radiación UVA, precedida de la administración de un psoraleno oral (metoxaleno), 3 horas antes. Presenta una mayor eficacia y un efecto más prolongado que la radiación sola (4, 11).

9-2-2 Terapia sistémica vía oral

Usualmente se reservan los antipsoriáticos orales como alternativa al no haber una adecuada respuesta con los esquemas tópicos y la fototerapia. Con frecuencia se pueden utilizar diferentes esquemas de tratamiento cíclicos.

Las indicaciones más frecuentes son: psoriasis moderada o severa, pobre respuesta a la terapéutica tópica, intolerancia y/o falta de adherencia al tratamiento tópico, artropatía psoriásica, psoriasis pustulosa localizada/generalizada, eritrodermia psoriásica y presencia de enfermedad en localizaciones discapacitantes (manos, ungueal, pies, cara, genitales) (1, 3, 5). Algunas de las opciones farmacológicas más frecuentemente utilizadas son:

Metotrexato: Es un análogo sintético del ácido fólico, actúa como inhibidor competitivo de la enzima reducatasa del ácido dihidrofólico. Puede utilizarse en pacientes con psoriasis muy extensa, eritrodermia, pustulosis aguda, artritis y formas pustulares localizadas o recalcitrantes. El esquema más aceptado consiste en 2.5 a 5 mg, tres dosis a intervalos de 12 h, una vez por semana (7.5 a 15 mg/semana); hay mejoría en 6 a 8 semanas (2, 11).

Ciclosporina: Es un decapeptido cíclico del hongo *Tolypocadium Inflatum*, actúa como inmunosupresor, inhibiendo los linfocitos T, regula los queratinocitos y células. Es menos tóxica que el metotrexato, pero es costosa y está contraindicada en presencia de hipertensión, cefalea, nefropatía, infecciones y embarazo. Se administran 3 a 5 mg/kg/ día (3, 11).

Acitretina: Retinoide aromático, metabolito del etretinato, con una menor vida media. Actúa como modulador de la proliferación y diferenciación de queratinocitos, disminuye el factor de crecimiento endotelial, la migración epidérmica de TNF- α e inhibe la respuesta Th17 (2, 11).

9-3 Anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión (medicamentos biológicos)

Actualmente existen algunas de estas proteínas autorizadas para el uso de pacientes con psoriasis de difícil manejo y pobre respuesta a los esquemas de tratamiento mencionados anteriormente. Deben ser utilizados solo por dermatólogos con capacitación específica, familiarizados con los esquemas de administración, interacciones farmacológicas y efectos adversos a corto y largo plazo (3, 11).

En general, la terapia biológica modifica la actividad de los linfocitos T, sus funciones efectoras y las citosinas, de las cuales depende la naturaleza inflamatoria de la enfermedad. Actualmente, se intenta mejorar la especificidad de los tratamientos, con los menores efectos adversos posibles. Los agentes biológicos más utilizados son el alefacept, ustekinumab y los inhibidores del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α): infliximab, etanercept y adalimumab (4, 11, 12).

CONCLUSIONES

Al ser una dermatosis frecuentemente reconocida e identificada en la población general, sin lugar a dudas, en la consulta del médico general es donde se brindará, muchas veces la sospecha clínica y eventual diagnóstico de psoriasis, por lo tanto es importante tener conceptos claros en cuanto a fisiopatología, manifestaciones clínicas, complicaciones y comorbilidades, con el objetivo de brindar un diagnóstico temprano y certero a nuestros pacientes.

A pesar de que el tratamiento es complejo y debe ser implementado por un médico especialista en dermatología (sobre todo los tratamientos sistémicos), es importante el conocimiento de los principales esquemas farmacológicos, tanto tópicos como sistémicos, esto con el objetivo de iniciar o reajustar las alternativas tópicas, e identificar efectos adversos y complicaciones asociadas a los esquemas sistémicos, en beneficio de la condición de salud de nuestros pacientes.

Es importante tener presente la correlación claramente establecida entre psoriasis y otras patologías, como la diabetes mellitus, cardiopatías y alteraciones del estado de ánimo. Lo anterior nos obliga al abordaje de estos pacientes de una manera integral, incluyendo, además de las acciones terapéuticas propiamente dirigidas a la psoriasis, otras de tipo preventivo, tanto en el ámbito de enfermedades metabólicas, como a nivel de trastornos de tipo emocional/anímico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Arenas R. Atlas dermatología Diagnóstico y Tratamiento. Séptima Edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2019.
- 2-Fitzpatrick TB. Atlas de Dermatología clínica. Séptima edición. Mexico: McGraw-Hill Interamericana;2014.
- 3- Acevedo A, Baccarini E, Bourren, P. Consenso Nacional de Psoriasis, Guía de Tratamiento 2018. Primera Edición. Buenos Aires: Editorial Biotecnológica S.R.L, 2018.
- 4-Nestle F, Kaplan D y Barker J. Mechanisms of Disease, Psoriasis. N Engl J Med. 2009; Vol. (361):496-509.
- 5- González C, Londoño A y Cortés C. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis en Colombia. Rev Asoc Colomb Dermatol.2018; Vol. (26): 1-257.
- 6- Ritchlin C, Colbert R y Gladman D. Psoriatic Arthritis. N Engl j Med. 2017; Vol (376): 957-970.
- 7- Londoñoa A, González C y Castro L. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. Rev Colomb Reumatología ELSEVIER (Internet). 2013 (Citado: 2 de junio, 2020); Vol. (4):228-236. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-pdf-S0121812313701373>
- 8- Lerman JB, Joshi AA, Chaturvedi A, et al. Coronary plaque characterization in psoriasis reveals high-risk features that improve after treatment in a prospective

observational study. *Circulation*. 2017; Vol (136):263-276.

9- Singh S, Taylor C, Kornmehl H and Armstrong A. Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis. Elsevier, American Academy of Dermatology. 2017; Vol (36); 425-440.

10-Argente H y Alvarez M. *Semiología Médica*. Segunda Edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 2014.

11-Brunton L. Goodman and Gilman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Decimotercera Edición. México: Mc Graw Hill, 2018.

12- Matos T, O'Malley J, Lowry E y Hamm D. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing $\alpha\beta$ T cell clones. *jax.org*. 2017 Vol (127): 4031-4041.

13- T Hoegsberg T, L Iversen L. Topical treatment of psoriasis: questionnaire results on topical therapy as long-term continuous treatment and use on specific body sites. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020: 1471-1753.

14-B Strober B, C Ryan. Re-categorization of psoriasis severity: Delphi Consensus International Psoriasis Council. *JAAD* 2019

15-C. Elise, E. Kleyn. Review of International Psoriasis Guidelines for the Treatment of Psoriasis: Recommendations for topical corticosteroid treatments. *JDT*. 2019: 311-319.

Síndrome de Intestino corto. Revisión sistémica.

Short Bowel Syndrome. Systemic review.

Mónica Solano Pochet¹

¹ Médico general Hospital Clínica Bíblica, San José Costa Rica

Contactos: monicasolanopochet@gmail.com

RESUMEN

Abreviaciones: Síndrome de Intestino Corto = SIC, Nutrición Parenteral = NP, Nutrición enteral = NE, Intestino Delgado = ID, Intravenosa = IV, Catéter Venoso Central = CVC.

El SIC es una reducción congénita o adquirida por resección quirúrgica en la longitud del ID, que ocasiona malabsorción. Las causas más comunes son atresia intestinal, enfermedad de Hirschsprung, gastrosquisis, enterocolitis necrotizante, vólvulo, trombosis vascular, tumor, traumatismo y síndrome de intestino inflamatorio. La fisiopatología, presentación clínica, manejo y pronóstico son influenciados por determinantes específicos. Requiere de un proceso de adaptación intestinal para recuperar funcionalidad. Presenta múltiples complicaciones y el manejo se basa en programas de rehabilitación intestinal, nutrición parental, nutrición enteral, suplementación de déficits nutricionales, terapia farmacológica y procedimientos quirúrgicos, con lo cual su pronóstico y prevalencia han aumentado en las últimas décadas; aún persiste con una alta morbimortalidad.

Palabras Clave: Síndrome de intestino corto, malabsorción, nutrición parenteral, nutrición enteral, falla intestinal.

ABSTRACT

Short bowel syndrome is a congenital or acquired reduction after surgical resection in the length of the small intestine causing malabsorption. The most common causes are intestinal atresia, Hirschsprung's disease, gastroschisis, necrotizing enterocolitis, volvulus, vascular thrombosis, tumor, trauma and inflammatory bowel syndrome. The pathophysiology, clinical presentation, management and prognosis are influenced by specific determinants. It requires an intestinal adaptation process to regain functionality. It presents multiple complications and the management is based on intestinal rehabilitation programs, parenteral and enteral nutrition, supplementation of nutritional deficits, pharmacological therapy and surgical procedures, with which its prognosis and prevalence have increased in the last decades; it still persists with high morbidity and mortality.

Keywords: Short Bowel Syndrome, malabsorption, parenteral nutrition, enteral nutrition, intestinal failure.

Cómo citar:

Solano Pochet, M. Síndrome de intestino corto.: Revisión Sistemática.(SIC: Revisión Sistemática). Revista Ciencia Y Salud, 5(3), Pág. 60-69. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.269>

Recibido: 12/abr/2021

Aceptado: 26/may/2021

Publicado: 22/jun/2021



INTRODUCCIÓN

El SIC es una reducción en la longitud del ID inferior al mínimo requerido para una absorción adecuada de nutrientes que se debe a malformaciones congénitas o resección, dando como resultado malabsorción (1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,13). Es la principal causa de falla intestinal en niños (1,2,3), su espectro clínico va desde una disfunción leve y reversible hasta una condición grave e incapacitante (2). Su severidad se define por la longitud residual del ID, medido desde el ligamento de Treitz. Los factores influyentes del pronóstico son el sitio del ID resecado, la calidad y longitud del ID restante, presencia de válvula ileocecal, presencia o potencial para continuidad intestinal (1,2). Se enfoca en la pérdida de la función gastrointestinal con malabsorción de macro y micronutrientes, más que en la longitud como tal (3,4,5,6). El SIC adquirido es la causa más común de falla intestinal, en la cual la función gastrointestinal es inadecuada para mantener el estado nutricional, de crecimiento e hidratación sin suplementación. La mayoría de las complicaciones son relacionadas al sitio de resección, proceso de adaptación intestinal y NP (2,3,4,6,7). Pueden tener pérdidas excesivas hidroelectrolíticas, incapacidad para absorber nutrientes, vitaminas y minerales, pobre ganancia de peso o falla en el crecimiento (5,7). El tracto gastrointestinal con resecciones responde por un proceso de adaptación intestinal, donde cambios morfológicos y funcionales permiten aumento en la absorción y transición de NP a NE (5). Presenta una elevada morbimortalidad, altos costos de atención médica y gran impacto en la calidad de vida (2).

Materiales y Metodología

Para la creación de este artículo, se consultaron bases de datos de UpToDate, PubMed, Clinical Key, Elsevier, The Cochrane con el fin de buscar artículos recientes sobre el tema y la última edición del Nelson, Tratado de Pediatría. Se seleccionaron 15 referencias bibliográficas. Los criterios de inclusión utilizados para la búsqueda fueron: A) Período de tiempo comprendido entre 2015 a 2021, B) Idioma inglés y español, C) Artículos novedosos. Los criterios de exclusión fueron: A) Artículos publicados con más de 5 años de antigüedad. Para esto, se utilizaron términos de búsqueda como: Short Bowel Syndrome combinado con: Patophysiology, Complications, Management y Prevention.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia varían por diferencias en la definición de caso, pero generalmente se utiliza la necesidad de NP >60-90 días (5,7,8). Su incidencia aumenta con el bajo peso al nacer y con menor edad gestacional (1,9). La incidencia se estima en 0.02-0.1% de los nacimientos vivos, 0.5-2% de los neonatos en cuidados intensivos, 0.7% en infantes con bajo peso al nacer (5). La prevalencia ha aumentado en las últimas décadas por mayor supervivencia gracias a los avances médicos (7).

Etiología

Las causas más comunes son enfermedades congénitas; SIC congénito, atresia intestinal, gastrosquisis, enfermedad de Hirschsprung y resección intestinal por; enterocolitis necrotizante, vólvulo con o sin malrotación, enfermedad de Hirschsprung de segmento largo, peritonitis meconial, enfermedad de Crohn, traumatismo, trombosis vascular, tumor, síndrome de intestino inflamatorio (3,4,5,9,10). Usualmente se ocasiona seguido de una resección en el ID, con una longitud inferior a la necesaria para requerimientos nutricionales (2,3,8). Los neonatos nacidos a término tienen una longitud de 250cm de ID y este crece durante el primer año de vida. Los pretérmino tienen mayor potencial de crecimiento intestinal, ya que el ID crece bastante durante el último trimestre de gestación. Una longitud residual de 15-40cm se puede asociar a adaptación y autonomía intestinal, y discontinuación de NP (3).

Fisiopatología

Se determina por el diagnóstico de fondo, edad del paciente, sitio de resección, segmentos preservados, longitud y funcionalidad del ID restante, estoma de largo tiempo vs anastomosis primaria y número de pro-

cedimientos quirúrgicos (2,3,6,8,11,12).

Longitud ID restante: La pérdida de >50% del ID, con o sin una porción del intestino grueso, puede dar lugar a una malabsorción generalizada o a deficiencias de nutrientes específicos, dependiendo de la región reseçada. Al nacimiento, la longitud del ID es de 200-250cm (9); en la etapa adulta crece hasta 300-800cm (2,9). La resección intestinal en un lactante tiene mejor pronóstico, debido al potencial de crecimiento intestinal y de adaptación (9). Es un determinante de funcionalidad intestinal y pronóstico para discontinuar la NP (10,11). En el período neonatal, la probabilidad de lograr independencia de la NP es de 88% en >50cm, 60% en >38cm y 7% en <15cm. En longitud intestinal <50cm la probabilidad de discontinuación de NP es de 23% después de 12 meses, 38% a los 24 meses y 71% a los 57 meses (11).

Sitio de resección: Es importante la localización anatómica de la resección (2,9). El yeyuno ocupa los 2/5 proximales del ID y el íleo los 3/5 distales (11). Los 100-200cm proximales del yeyuno son el principal sitio para la absorción de carbohidratos, proteínas, hierro y vitaminas hidrosolubles, mientras que la absorción de lípidos se produce en una mayor longitud del ID. Dependiendo de la región intestinal reseçada, puede producirse una malabsorción de nutrientes específicos. La vitamina B12 y las sales biliares solo se absorben en el íleon distal (2,6,9,11), si no se absorben pasan al colon estimulando la secreción de líquido y de electrolitos (6,9), creando una diarrea secretora motora, aumentando la absorción de oxalatos, lo que ocasiona riesgo de nefrolitiasis y enfermedad renal crónica (11). La absorción de sodio y agua es relativamente mucho mayor en el íleon. La resección ileal tiene un profundo efecto sobre la absorción de líquidos y electrolitos debido a la malabsorción de sodio y de agua por el íleon restante (6,9). Los lípidos no absorbidos que llegan al íleo causan retraso en el vaciamiento gástrico, beneficiando así la absorción (6,11). Las resecciones yeyunales suelen tolerarse mejor que la resección ileal, porque el íleon puede adaptarse para absorber nutrientes y líquidos (9,11). El yeyuno tiene gran superficie de absorción, alta concentración de enzimas digestivas, transporte de proteínas y tiene absorción ineficiente de fluidos. Con la resección se da una reducción temporal en la absorción de nutrientes (11). El duodeno y el yeyuno proximal son sitios poco frecuentes para la resección, pero cuando se involucran se da mayor hipersecreción gástrica, hipergastrinemia y deficiencias de micronutrientes (11). La válvula íleocecal actúa como barrera para el reflujo de material colónico y regula el paso de fluidos y nutrientes del íleon al colon. Su pérdida se asocia a mayor duración y dificultad para independencia de NP, promueve sobrecrecimiento bacteriano, desconjugación de ácidos biliares, malabsorción de grasas y diarrea (6,8,10,11). La presencia del colon en continuidad se tolera mejor, mejora la absorción y la autonomía enteral (2,6,8,9). El colon tiene un rol importante en la absorción de agua, electrolitos, ácidos grasos de cadena corta y carbohidratos fermentados, con su pérdida, hay alto riesgo de deshidratación, depleción de electrolitos y se da una diarrea por aumento en la concentración de carbohidratos (6,11). Las resecciones del ID tienden a influenciar la función gástrica y pancreática, al ocasionar hipersecreción gástrica e hipergastrinemia por pérdida del mecanismo de retroalimentación negativa para inhibición de gastrina y reducción de ácido gástrico (6). Existen tres categorías anatómicas posteriores a la resección (3,11): A) Anastomosis Yeyuno-íleo-cólica: Resección de porción del íleo, manteniendo válvula íleocecal y colon, con una longitud <20-80cm y mejor pronóstico (3,6,11). B) Anastomosis Yeyuno-cólica: Resección completa del íleo, válvula íleocecal, parte del colon y cantidades variables de yeyuno, con una longitud <40-80 cm (3,6,11). C) Yeyunostomía terminal: Resección completa del íleo y colon o presencia de colon sin conexión, con una longitud <40-80 cm y peor pronóstico (3,6,11).

Se produce adaptación intestinal tras la resección y consiste en una serie de cambios estructurales/anatómicos y funcionales/fisiológicos hasta que se logra aumentar de forma progresiva los aportes de NE (2,6,8,10). Es la respuesta innata del ID posterior a la pérdida de la superficie de absorción (7) por resección, donde el ID residual tiene cambios micro-macroscópicos para aumentar absorción (11). Se caracteriza por

cambios para mejorar (6,7) la absorción de líquidos, electrolitos y nutrientes (6,7,11), aumento de secreción hormonal intestinal y cambios en la flora intestinal (11) para un crecimiento corporal adecuado y autonomía entérica (7,10). Comienza poco después de la resección y se completa alrededor de 24-60 meses posteriores (7). Los cambios son mayores en el íleon, se miden por estímulos internos y externos como nutrientes, secreciones gastrointestinales, hormonas, factores de crecimiento, genéticos y bioquímicos (6,11). Dentro de los cambios estructurales, se da dilatación y elongación del intestino residual (6,10,11), aumento de proteínas y contenido de ADN, expansión de microvellosidades, mayor profundidad de criptas y mayor número de enterocitos, cambios morfológicos de la mucosa por estímulos proliferativos que dan aumento en el peso y pliegues, en la capa muscular se da engrosamiento, aumento en circunferencia y longitud (11). En los cambios funcionales se dan modificaciones en la membrana del borde en cepillo, actividad enzimática, fluidez y permeabilidad, regulación de transportadores y disminución del tránsito intestinal, dando más tiempo para la absorción (10,11). El íleon es capaz de mayor adaptación, con crecimiento de las vellosidades, aumento de longitud, diámetro y función motora, cambios funcionales en transportadores y enzimas, lo que mejora la absorción. El yeyuno tiene cambios modestos, en su mayoría funcionales y depende de segmentos residuales (11). El colon tiene un gran rol en la adaptación fisiológica, es capaz de reducir pérdidas energéticas al producir factores tróficos, contiene gran parte de la flora intestinal y ayuda a la fermentación de carbohidratos no absorbidos en el ID. La restauración de la continuidad intestinal se debe hacer cuanto antes posible (3,6). El mejor estimulante para la adaptación es la presencia de nutrientes en el lumen, mediado por factores de crecimiento. Algunos nutrientes como aminoácidos, arginina, glutamina y triglicéridos ayudan a la adaptación (11). Algunas hormonas intestinales promueven la adaptación como GLP-2 (1,11), hormona de crecimiento, enteroglucagon, factor de crecimiento epidérmico y hepático, IGF-1. Otras impiden la adaptación como el factor de crecimiento transformador b-1, análogos de somatostatina y ocreótido, ya que afectan por sus efectos en la motilidad (8). Las prostaglandinas estimulan la proliferación intestinal (11).

Manifestaciones y Complicaciones

- **Diarrea:** La diarrea acuosa es la complicación temprana más frecuente que puede convertirse en un problema recurrente o crónico. Suele suceder cuando se intenta avanzar con NE y por sales biliares mal absorbidas en colon. Se da cuando la carga osmótica excede la capacidad de absorción y resulta en pérdidas de fluidos y desbalances electrolíticos. Se puede prevenir analizando muestras fecales o excretas en la ostomía, medidas séricas y fecales de electrolitos, evaluando la hidratación y reponiendo pérdidas. El tratamiento consiste en la reposición de fluidos, cambios dietéticos, anticinéticos, supresión ácida, enzimas pancreáticas, colestiramina, fibra y suplementos grasos (4,6).

- **Complicaciones CVC:** Los pacientes con NP a largo plazo tienen riesgo de desarrollar infecciones y problemas relacionados al CVC (2,4,6,10). La sepsis es una de las principales causas de mortalidad (1,4,9), puede acontecer en cualquier momento (meses o años más tarde) y suele ser bacteriana (con más frecuencia que polimicrobiana), aunque en el 20-25% de los episodios sépticos puede observarse una infección fúngica (9). El uso de un sellado con etanol o taurolidina puede prevenir y reducir la incidencia de infecciones (1,4,6,9,12), además de enseñar un manejo adecuado del CVC y utilizar técnicas asépticas (1,4,6). Quienes presentan complicaciones recurrentes tienen el riesgo de pérdida del acceso venoso. Ante la sospecha se debe evaluar y diagnosticar tempranamente, se trata con antibióticos sistémicos. El fallo mecánico incluye oclusión por trombosis o daño del catéter (4,6,10). Si la línea del CVC se obstruye, se trata con trombolíticos. En caso de daño se puede utilizar un kit de reparación para preservar el CVC o el sitio de acceso (4). Es fundamental un cuidado apropiado del CVC para prevenir la infección y la trombosis (9,10).

- **Deficiencias nutricionales:** Se relaciona con la anatomía y función del intestino residual, se presenta sobre todo durante la transición a NE o posterior a la discontinuación de NP. Las deficiencias nutricionales más frecuentes son: vitaminas liposolubles, B1, B12 y D, calcio, hierro, zinc, cobre, selenio, magnesio y ácidos grasos esenciales (4). La deficiencia de vitamina B12 puede no manifestarse hasta 1-2 años después de retirada

la NP. Es fundamental la monitorización a largo plazo en busca de deficiencias (9).

- Sobrecrecimiento bacteriano: la flora bacteriana fecal es diferente y los desbalances severos son asociados con pobre crecimiento (13). Se puede dar por dismotilidad, ausencia de válvula íleocecal, supresión de ácido gástrico, aumento de carbohidratos no absorbidos y NP (1,4,10). La población microbiana del ID se altera (11), tiene una menor diversidad, especialmente en aquellos con enfermedad severa, recibiendo NP y sin válvula íleocecal (13). En pacientes con colon residual, las bacterias colónicas participan en el metabolismo de macronutrientes mal absorbidos, mejorando la extracción energética. La sobre presentación de Lactobacillus ayuda en la absorción de azúcares en el colon (11). La invasión de una población bacteriana excesiva o desbalanceada puede llevar a sobrecrecimiento bacteriano, el cual puede exacerbar la malabsorción, causar gases y síntomas gastrointestinales que pueden reducir la ingesta oral impidiendo la discontinuación de NP (11). Ocasiona aumento de requerimientos energéticos, pérdida de peso, deficiencia de vitamina B12, translocación bacteriana, sepsis y colestasis (3,4). Puede exacerbarse la malabsorción por desconjugación bacteriana de ácidos biliares disminuyendo la absorción de ácidos grasos y monoglicéridos. Se crea una respuesta inflamatoria que daña la superficie de absorción y propicia la competencia de las bacterias por la vitamina B12 en el lumen intestinal, lo que causa déficit (11).

- Falla intestinal: necesidad de NP >60 días por enfermedad, disfunción o resección intestinal (7,10). Se clasifica por su duración: Tipo I aguda, Tipo II aguda prolongada, Tipo III crónica (11). Los factores de riesgo para mortalidad son: <1 año, longitud intestinal residual muy corta, ileostomía y enfermedad hepática crónica (7).

- La enfermedad hepática asociada a falla intestinal (5,7,9), históricamente ha sido de las causas mayores para mortalidad o necesidad de trasplante (9,10,12). Es progresiva, puede dar lugar a colestasis, cirrosis e insuficiencia hepática (4,6,9,10,12) y se manifiesta con enzimas hepáticas elevadas (14). Dentro de los factores de riesgo para su desarrollo se encuentran resección ileal, ausencia de válvula íleocecal, ausencia de NE, NP prolongada, dismotilidad, uso de furosemida u ocreótidós, mayor número de cirugías, sepsis recurrente, lípidos a base de soya en la NP, falla intestinal, sobrecrecimiento bacteriano y prematuridad (3,4,7,10,12). La incidencia y la gravedad se han reducido en la última década, debido al uso reducido de emulsiones lipídicas basadas en la soya y al efecto positivo de las emulsiones lipídicas basadas en omega-3 / derivadas de aceite de pescado sobre la colestasis (9,12). Se debe maximizar la NE, limitar las emulsiones lipídicas a base de soya, ciclar la NP e infusión lipídica (4,3,10,12).

- Litiasis renal e hiperoxaluria: Pueden producirse cálculos renales como consecuencia de hiperoxaluria secundaria a esteatorrea, ya que el calcio se une al exceso de grasa y no al oxalato, de modo que se absorbe más oxalato y se excreta por la orina, predisponiendo a la formación de cálculos (2,4,6,9). Como tratamiento, se debe disminuir la absorción intestinal de oxalato (4).

- Disfunción Renal: Ocasionada por deshidratación crónica producto de diarrea acuosa, malabsorción, exposición a medicamentos nefrotóxicos y NP prolongada (3).

- Hipermetabolismo colónico: Se da por malabsorción de carbohidratos en el ID, llevando carbohidratos no digeridos al colon; ocasionando distensión abdominal y náuseas (3,6).

- Esofagitis o enfermedad úlcero-péptica: causadas por hipersecreción gástrica durante los primeros meses, la acidez del lumen intestinal tiende a inactivar las enzimas pancreáticas, se disminuye la absorción de nutrientes y lleva a pérdidas de fluidos ocasionando diarrea. Se utilizan medicamentos supresores de ácido en etapas tempranas, pero su prolongación debe ser evitada, ya que afecta la flora intestinal, metabolismo óseo y puede ocasionar deficiencia de vitamina B12 (4).

- Enfermedad eosinofílica y alérgica: El posible mecanismo es el incremento en la permeabilidad del ID. La alergia a las comidas o a la proteína de la leche de vaca se presenta como sangrado rectal, malabsorción y diarrea. La esofagitis eosinofílica se manifiesta con vómitos y pobre ganancia de peso. En la intolerancia a la lactosa se da diarrea, inflamación abdominal e intolerancia a la NE. Se utiliza una dieta elemental transitoria,

alimentación sin lácteos en el paciente y en la madre durante el período de lactancia y para casos severos se pueden utilizar esteroides (4).

- Úlceras anastomóticas: Se desarrollan úlceras en el sitio de resección o anastomosis por pobre perfusión tisular, inflamación bacteriana e hipersecreción de ácido gástrico (4), causando sangrados y anemia. Se puede realizar endoscopia y utilizar antiinflamatorios, probióticos, antibióticos o glucocorticoides y hierro en anemia. Pueden requerir resección del área afectada y pueden recurrir (3,4).

- Aversión Oral, problemas alimenticios y dentales: los factores de riesgo son intubación, internamiento prolongado, reflujo gastroesofágico, procedimientos dolorosos, funduplicatura, aspiración crónica, dismotilidad, NP crónica o NE por sonda pueden suprimir el hambre y el apetito (4). Si no se introduce tempranamente la alimentación oral, se desarrollan habilidades de alimentación pobres e incluso aversión, se debe intentar implementarla cuanto antes (8). Las caries y la xerostomía son frecuentes (4).

- Otras: Complicaciones cutáneas en el sitio de la ostomía como tejido de granulación o en la piel por exceso de excretas. La falla intestinal se asocia a función neurocognitiva disminuida (4). La trombosis venosa y la deficiencia vitamínica se han asociado con hiperhomocisteinemia (9). Acidosis D-Láctica es una complicación metabólica rara que puede causar disfunción neurológica intermitente con confusión, ataxia cerebelar y dificultad para el habla (4,6).

Manejo

El tratamiento es proporcionar a una adecuada nutrición a través de la NP, minimizando las complicaciones de esta hasta lograr la independencia y una autonomía enteral (8,10).

El objetivo en los primeros meses es un estado nutricional adecuado a través de NP y la prevención de trastornos hidroelectrolíticos (5,6,10,). Después de la resección intestinal, el tratamiento se centra inicialmente en la reposición de las pérdidas masivas de líquidos y electrolitos, mientras el intestino se adapta inicialmente para absorber estas pérdidas (2,6,9,10). Con frecuencia se proporciona soporte nutricional con NP (6,8,9,10). La mayor cantidad de energía se obtiene en un inicio de la NP, pero la NE debería iniciarse tempranamente para ayudar con la adaptación (5,8). Debe insertarse un CVC para proporcionar el soporte de la NP y de líquidos (6,8,9,10). Se debe determinar la eliminación fecal por la ostomía y reemplazar adecuadamente las pérdidas de líquidos y de electrolitos (6,9). Se da pérdida de volúmenes de fluido a través de secreciones gástricas o intestinales proximales, requiriendo su reposición. Las pérdidas hidroelectrolíticas deben ser cuantificadas y repuestas (5,6). Es de utilidad la determinación del Na⁺ urinario para valorar los depósitos de Na⁺ en el organismo y evitar la hiponatremia. El mantenimiento de un Na⁺ urinario >20 mmol/l asegura que la ingesta de Na⁺ es adecuada. La introducción precoz de una cantidad incluso pequeña de alimentación enteral por vía oral o por sonda es esencial y mejora la adaptación intestinal (9). Se suelen añadir inhibidores de la bomba de protones para reducir las secreciones gástricas y mejorar el balance de líquidos (5,9), ya que se da hipersecreción gástrica, se reduce el pH debajo del nivel óptimo para absorción de grasas y se altera la absorción de medicamentos enterales, incrementando la pérdida de fluidos (5).

Después de las primeras semanas postresección, las pérdidas de líquidos y de electrolitos se estabilizan y el tratamiento pasa a centrarse en la rehabilitación intestinal con el aumento gradual del volumen de la NE (6,9,10). NE es uno de los objetivos principales (1,5,6,10), se debe introducir lo antes posible (5), incluso cantidades pequeñas son beneficiosas (15). La presencia de nutrientes en el lumen promueve la adaptación y es más efectivo si se inicia tempranamente (5,15). Debe iniciarse una NE continua o en bolo con pequeños volúmenes mediante proteínas parciales o ampliamente hidrolizadas y una fórmula enriquecida con triglicéridos de cadena media, si el colon está en continuidad (9). Se debe avanzar constantemente y tan rápido como se tolere (5). La leche materna es preferible respecto a la fórmula y su uso debe fomentarse, pues estimula las hormonas intestinales y favorece el crecimiento de la mucosa (9), es relativamente hipoalérgica, tiene carga osmótica baja y puede reducir el riesgo de desarrollar enfermedad hepática. Si no está disponible o hay intolerancia, se da fórmula a base de aminoácidos. En niños mayores se da fórmula de

alimentos licuados o proteína intacta. Normalmente, se inicia por infusión nasogástrica o por gastrostomía, maximizando la tolerancia y saturando el transportador de proteínas. Así, toma ventaja sobre la superficie de absorción (5). La NE aumenta también el flujo pancreatobiliar y reduce la hepatotoxicidad inducida por la NP. Se debe dar al lactante una pequeña cantidad de fórmula o leche materna por boca tan pronto como sea posible para mantener el interés en la alimentación oral y minimizar o evitar el desarrollo de aversión oral. A medida que se produce la adaptación intestinal, aumenta la NE y disminuye la NP (5,9). La mucosa intestinal prolifera y el intestino se alarga con el crecimiento (9). La NE tiene las ventajas de menor costo, beneficios por uso del tracto gastrointestinal y evita las complicaciones de NP (15). La alimentación debe avanzar constantemente con disminuciones en la NP. Se deben hacer aumentos enterales según la tolerancia y evaluación del crecimiento para determinar cuándo reducir la NP. Se incrementa el volumen en 10 mL/kg/ día y se considera que hay tolerancia si las pérdidas enterales de fluidos son 2-3mL/kg/hora en las excretas de la ostomía y 10-20g/kg/día en las heces, si fuesen mayores está excediendo la tolerancia y se debe reducir (5). Conforme la tolerancia mejora, la alimentación continua se puede reemplazar por alimentación intermitente en bolos. Se inician los bolos cuando recibe la mitad de sus requerimientos energéticos por NE y el restante por NP. Se indica NP continuada cuando hay pobre ganancia de peso o las pérdidas hidroelectrolíticas son muy grandes. Algunos pacientes pueden discontinuar la NP, pero no dejar de recibir fluidos parenterales para prevenir la deshidratación y el desbalance electrolítico. En pacientes con retos nutricionales mayores o que no logran avanzar en la NE, se deben hacer ajustes de macronutrientes (5).

Es importante iniciar la alimentación oral temprana y persistentemente para prevenir el desarrollo de aversión oral, desarrollar succión y reflejo de trago. Introducir pequeñas cantidades en neonatos, introducir sólidos a la edad apropiada y en niños mayores cuando se logra la suspensión de la NP; normalmente se logra la transición a alimentación oral. Se recomienda dieta balanceada en grasas, proteínas y carbohidratos, evitar bebidas hipertónicas y carbohidratos simples, monitorizar y reemplazar deficiencias. El crecimiento se monitorea al evaluar si el aumento de peso es proporcional al crecimiento lineal. Si son alimentados con NE, requieren 30-70% más calorías que si son alimentados con NP (5).

Las deficiencias específicas de micronutrientes y vitaminas son frecuentes; y empeoran con el tiempo. Se requiere el tratamiento de las deficiencias específicas de micronutrientes y vitaminas, así como el de los problemas transitorios (9,10,12). Las deficiencias más comunes son vitaminas liposolubles y B12, calcio, hierro, cobre, selenio y zinc. El riesgo de deficiencias aumenta al suspender la NP. Los monitoreos de rutina son esenciales durante la NP, la transición a NE y posterior a la transición. Se deben realizar hemogramas, estudios férricos, perfil NP, panel hepático, sodio, cobre, zinc, selenio, tiempos de coagulación, vitaminas liposolubles y B12, folatos, ácidos grasos esenciales, aluminio, carnitina, alfa feto proteína, magnesio y sodio urinario. Dada la malabsorción de vitaminas liposolubles, estas se suplementan con formas hidrosolubles como aquADEKs. Si se presenta deficiencia de vitamina B12, se puede administrar cianocobalamina intramuscular mensualmente (5). Las infecciones gastrointestinales o el sobrecrecimiento bacteriano en el ID pueden causar contratiempos en la progresión hasta la NE total en pacientes con función absorptiva marginal. Un aumento acusado de la producción de heces o datos de malabsorción de carbohidratos contraindica nuevos aumentos de la NE. El avance de la NE continua o en bolo se prosigue a un ritmo lento hasta que todos los nutrientes sean aportados por vía enteral (9).

Terapia Farmacológica: En los pacientes con gran producción de heces, puede ser beneficioso añadir fibra soluble y antidiarreicos, como loperamida (dosis de 0.2-0.8 mg/kg/día) y anticolinérgicos, aunque estos fármacos pueden causar un mayor riesgo de sobrecrecimiento bacteriano (2,5,9,14). La colestiramina puede ser beneficiosa en los pacientes con resección del íleo distal. El sobrecrecimiento bacteriano es común (9,10) en los lactantes con SIC, lo que puede retrasar la progresión de la NE, el tratamiento empírico con metronidazol o con otros antibióticos (nitazoxanida, rifaximina) suele ser útil (9), también se utilizan antiinflamatorios, pre y probióticos (3,4). Las dietas ricas en lípidos y sin azúcares simples pueden ser útiles para reducir el sobrecrecimiento bacteriano, así como para mejorar la adaptación (9). Otros medicamentos uti-

lizados según las necesidades específicas: Secuestradores de ácidos biliares se utilizan en diarrea de ácido biliar (2,5). Ocreótido puede ser útil en la reducción de diarrea y pérdidas hídricas (2,5,14), se debe utilizar con cautela ya que puede inhibir la adaptación intestinal. Clonidina puede ser utilizada en diarreas que no se solucionan a pesar de la optimización con otros agentes (2,5). Teduglutida se utiliza en NP prolongada para promover y mantener la adaptación intestinal (2,5,6,10,12), el GLP-2 ayuda a la absorción y adaptación, tiene efecto trófico y aumenta la superficie de absorción (2,6,11,12). Factores de crecimiento como el factor de crecimiento del hepatocito ayuda a la función epitelial intestinal y a la masa de la mucosa, e interleukina-11, factor de crecimiento epidérmico y de fibroblastos que tiene efectos tróficos. Agentes procinéticos son utilizados en dismotilidad asociada a dilatación intestinal. Cisaprida tiene beneficio en la autonomía enteral, pero con riesgo de arritmias cardíacas. Eritromicina, azitromicina y amoxicilina pueden mejorar la motilidad. Ciproheptadina tiene efectos estimulantes del apetito, útiles durante la transición a alimentación oral y mejora la motilidad gástrica (5).

Procedimientos Quirúrgicos: Los pacientes pueden necesitar varias intervenciones quirúrgicas por problemas de obstrucción o para realizar procedimientos de alargamiento intestinal con el fin de optimizar la capacidad absorptiva (6,9,10,14). El procedimiento de alargamiento intestinal está indicado en pacientes con ID dilatado que no logran progresar hacia la autonomía enteral o en los que presentan un sobrecrecimiento bacteriano refractario (5,6,9), en los que tienen ausencia de comorbilidades que empeoren con la cirugía, expectativa de longitud intestinal apropiada, ausencia de dismotilidad preexistente, atresia intestinal congénita con dilatación proximal y longitud marginal (5,14). Existe una serie de procedimientos de reconstrucción intestinal autóloga (1,3,5), se realiza procedimiento de Bianchi y de enteroplastia serial transversa (1,5,6,10,12,14). Se enfocan en la elongación intestinal para mayor área de absorción, plicaturas del ID dilatado para mejorar movilidad, resección de áreas de constricción, cierre de estomas y fístulas, además de restauración de la continuidad intestinal (3,5,14). Ambos procedimientos tienen el riesgo de sangrado gastrointestinal y dilatación intestinal a repetición (12,14). En algunos niños con complicaciones potencialmente mortales de la NP, insuficiencia hepática progresiva, pérdida del acceso vascular (9,12,14), septicemias recurrentes por CVC, insuficiencia renal crónica (1,3,5,12), trombosis mesentérica, crecimiento de tumores, intestino residual extremadamente corto (5,12) o fallo nutricional (1,6,3), el trasplante de ID y hepático es el tratamiento de elección (1,2,3,5,6,9,10,12). La necesidad para trasplante ha disminuido por mejoras en el tratamiento (5,12).

Pronóstico

Se asocia una alta morbilidad y mortalidad (2,13). Existen programas de rehabilitación intestinal con equipos multidisciplinarios en centros especializados que mejoran la sobrevivencia (3,5,7,8,12), se enfocan en optimizar la NE y discontinuación de NP, uso de farmacoterapia e intervenciones quirúrgicas (5,7,8,12). En las últimas décadas, los programas de rehabilitación intestinal, los avances en la NP y las técnicas de alargamiento intestinal han mejorado los resultados (8,10,12). Los casos con peor pronóstico son los que perdieron el intestino en el territorio de la arteria mesentérica superior, no tienen ID más allá de la segunda parte del duodeno y solo tienen el lado izquierdo del colon (1). Los de mejor pronóstico son los que tienen el duodeno 10 cm de ID, válvula ileocecal y colon en su totalidad (1,8,12). Cualquier variación entre estos dos extremos es posible (1). La dependencia de NP es el factor de riesgo más importante para complicaciones (2,5,8). La morbilidad incluye desbalances hidroelectrolíticos, complicaciones de CVC y relacionadas a la enfermedad de fondo, fallo hepático, pobre calidad de vida y altos costos (2,7). Hay un impacto a largo plazo en pacientes y cuidadores por la carga del cuidado y la administración de NP en el hogar, en promedio, se despertarán tres veces por noche. La sobrevivencia en niños con NP prolongada ha mejorado y casi 1/3 de ellos se espera que estén vivos a los 15 años, haciendo la NP el tratamiento principal (1). La mortalidad ha disminuido principalmente por la rehabilitación intestinal, manejo multidisciplinario y prevención de complicaciones (3,8,12). En el primer año de vida es más probable que la mortalidad se de por la enfermedad de fondo y comorbilidades, posterior a esto se relaciona al uso prolongado de NP y las complicaciones

asociadas (1). Además de la longitud intestinal y su funcionalidad (1,9,12), la presencia de la válvula ileocecal, un diagnóstico de enterocolitis necrotizante y los cuidados por un programa de rehabilitación intestinal aumentan la probabilidad de lograr la autonomía enteral (5,8,9,10,12). Es posible lograr la NE en algunos pacientes y en otros reducir la necesidad de la NP, evitando el trasplante intestinal (8,10). Alrededor del 60% consigue autonomía enteral en los 5 años posteriores a la resección intestinal y la mayoría la consigue en los primeros 2-3 años tras la resección (8,9).

Prevención

Prevenir las complicaciones debe ser una prioridad, esto se logra con un manejo multidisciplinario conformado por gastroenterólogos, cirujanos, neonatólogos, nutricionistas, personal de enfermería, farmacéuticos, trabajadores sociales y terapeutas de lenguaje. Con esto, se han reducido las complicaciones y la morbimortalidad (4,8,12).

CONCLUSIONES

El SIC es una reducción en la longitud del ID, dando como resultado malabsorción. Responde a un proceso de adaptación intestinal dependiente de factores determinantes.

Presenta múltiples complicaciones, las cuales deben ser atendidas y para esto, requiere un manejo multidisciplinario basado en programas de rehabilitación intestinal, NP, NE, suplementación de déficits nutricionales, terapia farmacológica y procedimientos quirúrgicos, logrando así disminuir las complicaciones y obteniendo mayor sobrevida. Tiene implicaciones importantes en la vida de los pacientes y cuidadores, ya que conlleva alta morbimortalidad. Sin embargo, su pronóstico ha mejorado en la última década, gracias a los avances en tratamientos y al abordaje multidisciplinario.

Declaración

Se declara que no hay conflicto de intereses ni se recibió financiamiento para el artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Akshay Batra, Simon Charlie Keys, Mark John Johnson, Robert A Wheeler, Robert Mark Beattie. Epidemiology, management and outcome of ultrashort bowel syndrome in infancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2017 September; 102: F551-F556. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311765
- (2) Eduardo Moreira, Patricia López, Lourdes Silva, Estela Olano. Dependiendo de la nutrición parenteral para sobrevivir. Falla intestinal crónica por síndrome de intestino corto. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. Rev Méd Urug 2019; 35(4): 316-324. DOI: 10.29193/RMU.35.4.8.
- (3) Olivier Goulet, Elie Abi Nader, Bénédicte Pigneur, Cécile Lambe. Short Bowl Syndrome as the leading cause of intestinal failure in early life: Some insights into the Management. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019 Jul; 22 (4): 303-329. DOI: 10.5223/pghn.2019.22.4.303
- (4) Alexandra Carey, Christopher Duggan. Chronic complications of short bowel syndrome in children. UpToDate. 2020 Mar 24; 1-54. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/chronic-complications-of-short-bo...earch_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
- (5) Danielle A Stamm, Christopher Duggan. Management of short bowel syndrome in children.

UpToDate. 2018 Jul 13; 1-37. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/management-of-short-bowel-syndro...arch_result&selectedTitle=2-150&usage_type=default&display_rank=2

(6) Sara Massironi, Federica Cavalcoli, Emanuele Rausa, Pietro Invernizzi, Marco Braga, Maurizio Vecchi. Understanding short bowel syndrome: Current Status and future perspectives. *Digestive and Liver Disease*. 2020; 52: 253-261. DOI: 10.1016/j.dld.2019.11.013

(7) Russell J Merritt, Valeria Cohran, Bram P Rapahel, Timothy Sentongo, Diana Volpert, Brad W Warner et al. Intestinal Rehabilitation Programs in the Management of Pediatric Intestinal Failure and Short Bowl Syndrome. *JPGN*. 2017 November: 65 (5): 588-596. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001722

(8) Faraz A. Khan, Robert H. Squirres, Heather J. Litman, Jane Balint, Beth A. Carter, Jeremy G. Fisher et al. Predictors of Enteral Autonomy in Children with Intestinal Failure: A Multicenter Cohort Study. *JPeds*. 2015; 167 (1): 29-34. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.03.040

(9) Yaron Avitzur y Raanan Shamir. 364.7 Síndrome de Intestino Corto. En: Kliegman, R. & Geme III, J. Nelson Tratado de Pediatría, 21 ed. Barcelona, España: Elsevier; 2019. 2002-2003 (2046).

(10) P. Rodríguez Iglesias, A.B. Domenech Tárrega, C. Driller, L. Mangas Álvarez, J.J. Vila Carbó. Eficacia del programa de rehabilitación intestinal en pacientes con síndrome de intestino corto. *Cir Pediatr*. 2019; 32 (2): 74-80.

(11) John K DiBaise. Pathophysiology of short bowel syndrome. UpToDate. 2020 Jan 27; 1-27. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-short-bowel-sy...earch_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1

(12) Valeria C. Cohran, Joshua D. Prozialeck and Conrad R. Cole. Redefining short bowel syndrome in the 21st century. *Pediatric RESEARCH*. 2017 April; 81 (4): 540-549. DOI: 10.1038/pr.2016.265

(13) Steven L Zeichner, Emmanuel F Mongodin, Lauren Hittle, Szu-Han Huang, Clarivet Torres. The bacterial communities of the small intestine and stool in children with short bowel syndrome. *PLoS ONE*. 2019 May 16; 14 (5): 1-21. DOI: 10.1371/journal.pone.0215351

(14) Maria B. Witte. Reconstructive Surgery for Intestinal Failure. *Visc Med*. 2019; 35: 312-318. DOI: 10.1159/000503042

(15) Sarah E Fleet, Christopher Duggan. Overview of enteral nutrition in infants and children. UpToDate. 2020 Jan 01; 1-36. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-enteral-nutrition-in-i...search_result&selectedTitle=4-150&usage_type=default&display_rank=4

El gran imitador: revisión bibliográfica de la lepra.

A great imitator: literature review of leprosy.

Jessica Brii Riday Morúa¹ Omar Banegas Lamuño² Hilver Barillas Lamuño³ Alejandro José Corella Solano⁴ Norma Banegas Peña⁵

1, 2, 3, 4 y 5 Médico general Trabajador independiente, San José Costa Rica

Contactos: ridaymo6@gmail.com

RESUMEN

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por el *Mycobacterium leprae* o *M. lepromatosis*. Se considera una enfermedad rara en la mayoría de los países desarrollados, pero endémica en muchos países subdesarrollados. Este patógeno afecta principalmente la piel y el sistema nervioso periférico. El curso de la enfermedad está determinado por la respuesta inmunológica del huésped.

Palabras lepra, enfermedad de Hansen, lepra paucibacilar, lepra lepromatosa, lepra limitrofe.

ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. It is considered a rare disease in most developed countries, but endemic in many underdeveloped countries. This pathogen mainly affects the skin and the peripheral nervous system. The course of the disease is determined by the immune response of the host.

Keywords: leprosy, Hansen's disease, paucibacillary leprosy, multibacillary leprosy, borderline leprosy.

Cómo citar:

Riday Morúa, J. B., Banegas Lamuño, O., Barillas Lamuño, H., Corella Solano, A. J., & Banegas Peña, N. El gran imitador: revisión bibliográfica de la lepra: revision bibliografica. Revista Ciencia Y Salud, 5(3), Pág.77-86. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.303>

Recibido: 12/abr/2021

Aceptado: 26/may/2021

Publicado: 22/jun/2021



INTRODUCCIÓN

La lepra es considerada una enfermedad epidémica antigua en muchas culturas. Fue descrita por primera vez en la India y China entre los 600 y 400 años antes de Cristo (1). También los egipcios y los persas tienen registro de esta enfermedad, ya que llamaban la atención las lesiones cutáneas desfigurantes (2). A inicios del siglo XV, la lepra era una enfermedad muy frecuente en Europa, pero ha disminuido gradualmente desde el siglo XIX y ahora es una enfermedad rara en esta región (1). Los individuos con esta enfermedad eran aislados en colonias fuera de las ciudades (2).

Esta enfermedad también se conoce bajo el nombre de enfermedad de Hansen. Es una infección crónica causada por la bacteria *Mycobacterium leprae* o *M. lepromatosis* (1), que sigue siendo endémica en más de 140 países alrededor del mundo, a pesar de haber sido eliminada como un problema de salud pública global por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a inicios del siglo XXI (3). Clínicamente, tiene una alta variabilidad ya que depende de la respuesta inmunológica del huésped. Se puede clasificar según el Sistema de Ridley-Jopling y el de la OMS. Sus principales órganos diana son la piel y el tejido nervioso periférico (1). Para llegar a su diagnóstico, se requiere de una alta sospecha clínica. Con el tratamiento temprano y adecuado, se puede lograr la remisión completa.

En esta revisión bibliográfica se abarca la epidemiología, patogénesis, clínica, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Hansen.

Métodos

Para la realización de este artículo se hizo una búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed, Elsevier y Uptodate, con las frases “Enfermedad de Hansen”, “Lepra”, “*Mycobacterium leprae*”, “Lepra multibacilar” y “Lepra paucibacilar”. Se incluyeron revisiones de tema y publicaciones originales creadas entre el período 2016-2021. Se analizaron documentos en idiomas español e inglés. En total se recopilieron 16 artículos y un libro de texto para esta revisión.

Epidemiología

Lepra, o también conocida como enfermedad de Hansen es causada por *Mycobacterium leprae* o *Mycobacterium lepromatosis* (4). El continente con mayor prevalencia es África y en Latinoamérica el país con mayor prevalencia es Brasil, seguido de Guyana (5). Actualmente la incidencia mundial es de 250,000 pacientes nuevos anualmente (4). La lepra existe en más de 100 países en el mundo. Muchos de estos han alcanzado la eliminación total de la enfermedad, pero permanece activa en Brasil, Nepal y Timor Oriental (6). Costa Rica logró la eliminación de la lepra desde 1995, antes de que la OMS proyectara en 1999 la eliminación de la lepra en América para el 2005 (7). En el año 2005, la enfermedad de Hansen fue eliminada como un problema de salud pública ya que otras enfermedades como el VIH y la tuberculosis tomaron un papel más importante (4).

Desde el 2003, el Reglamento de Organización y Funcionamiento del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud de Costa Rica indicó que la enfermedad de Hansen es de notificación individual obligatoria formando parte del Grupo C (7).

Transmisión y Patogénesis

Lepra o Enfermedad de Hansen es una enfermedad infecciosa crónica que afecta la piel y nervios periféricos, causada por el patógeno intracelular *Mycobacterium leprae* la cual presenta mayor tropismo por células mielinizadas y no mielinizadas de Schwann, ante la falta de mecanismos antimicrobianos en las células de Schwann, estas forman un sitio ideal para la bacteria para infectar y reproducirse (8). Hasta el momento, la *M. leprae* es la única bacteria conocida por invadir nervios periféricos superficiales (8). Además de las células nerviosas, otras células diana de este microorganismo son los macrófagos (9). En comparación con otros patógenos bacterianos, la *M. leprae* presenta muy baja variabilidad genética, lo que ha permitido el

rastreo de la enfermedad, demostrado en un estudio filogenético reciente que la mayoría de cepas que infectan humanos son típicamente del este asiático (9). Entre el espectro de manifestaciones clínicas de esta patología, está el extremo de pacientes con “Lepra Lepromatosa”, los cuales poseen alta carga de bacilos, su principal fuente de transmisión (9).

Con respecto a la transmisión, la mucosa nasal se considera la principal ruta de entrada del bacilo, con respecto al resto del proceso, todavía no es completamente entendido pero se han propuesto diferentes modelos como hipótesis de transmisión (9). Con el tiempo, diferentes estudios han demostrado que el armadillo de nueve bandas, *Dasypus novemcinctus*, es el reservorio natural de *M. leprae* implicado en la transmisión zoonótica de la enfermedad, el cual al igual que los humanos, llega a padecer de la infección crónica con manifestaciones características (8). Recientemente se descubrió que las ardillas rojas de las Islas Británicas son reservorios de la enfermedad (10).

El científico alemán Rudolf Virchow fue el primero en describir la alteración química y metabólica generada por la bacteria a las células hospederas, al observar macrófagos con apariencia espumosa referidos como células de Lepra o células de Virchow. Posteriormente notó estos mismos cambios en células de Schwann de nervios en pacientes con Lepra (9). Estudios in vitro confirman la capacidad del bacilo de generar acumulación de lípidos dentro de las células infectadas, esta alteración celular con fenotipo lipogénico denota el cambio drástico que se genera en el metabolismo de la células hospederas (9). Una vez que infecta los nervios periféricos, la *M. leprae* produce complejos biológicos y alteraciones que llevan a degeneración axonal, desmielinización y fibrosis que terminan en daño al nervio (8). Esta lesión de nervio asociada al daño tisular es la consecuencia clínica más importante de la lepra.

Entre las alteraciones intracelulares generadas, en contexto de células de Schwann, se encuentra una disminución en el potencial de acción mitocondrial, lo que le da la ventaja al bacilo ya que genera disminución en la beta oxidación, reducción en la generación de especies reactivas de oxígeno y caída en la oxidación de glucosa, con el fin de reducir el consumo intracelular para la generación de ATP y ser utilizado para el mantenimiento de un sistema antioxidante y para la biosíntesis de lípidos en células infectadas (9).

Por otro lado, este acúmulo lipídico intracelular genera una producción abundante de prostaglandina E2 (PGE2) en células infectadas. Dicha prostaglandina es un potente modulador inmune que promueve acumulación de células T reguladoras e inhibe el T helper type 1 (Th1) y funciones microbicidas de los macrófagos, lo que termina en limitar la respuesta inmune celular para controlar la infección (9). Además, la PGE2 se ha relacionado directamente con la producción de interleucina-10 (IL-10), la cual altera la función de los macrófagos permitiendo que en dichas células, la bacteria alcance altas tasas de reproducción intracelular (9). Tomando todos estos cambios en conjunto, se puede determinar que la modificación lipídica intracelular generada por la bacteria promueve cambios importantes en relación con los mecanismos inmunológicos de tolerancia, lo cual lleva a la supervivencia y proliferación del patógeno. Por otro lado, una vez que el bacilo logra sostener su replicación intracelular, lleva a una disminución en la producción de interferón gamma por parte de los macrófagos, generando también un aumento en la diferenciación de linfocitos T en linfocitos T reguladores en comparación a la menor cantidad de linfocitos T CD4+ contribuyendo también a la tolerancia por parte del huésped al microorganismo lo que lleva a una infección crónica (9).

Clínica y Clasificación

Hay dos esquemas principales de clasificación de la Enfermedad de Hansen. El Sistema de Ridley-Jopling que integra hallazgos histológicos, clínicos y el índice bacteriológico (BI) (3). La Organización Mundial de la Salud recomienda que se use esta clasificación en los programas de control de la Lepra para el tratamiento quimioterapéutico moderno que actualmente se emplea a los pacientes (7). Este sistema se encarga de categorizar los diferentes tipos de espectros de la lepra, dependiendo de la magnitud de la respuesta inmune ante el organismo. Dentro de los diferentes espectros de la lepra existen: la Lepra Tuberculoide Polar (TT), Lepra Tuberculoide Borderline (BT), Lepra borderline-borderline (BB), Lepra Lepromatosa Borderline (BL)

y la Lepra Lepromatosa Polar (LL), citados en orden desde la alta respuesta inmune contra la bacteria hasta aquellos con baja respuesta inmune respectivamente (3, 11). La TT es la forma más benigna y estable de la enfermedad (7). La mayoría de pacientes se ubican en las categorías borderline (BT, BB y BL) o también conocidos como dismórficos, que son caracterizados por ser inmunológicamente inestables y presentan manifestaciones que no encajan en las formas polares del espectro de la lepra, sino que son hallazgos clínicos intermedios (11). Al final del espectro se encuentra LL, que es la forma más severa, en donde se ha evidenciado ausencia de respuesta inmune ante el patógeno, lo cual conlleva a una diseminación de la enfermedad, por lo cual se pueden apreciar múltiples lesiones que pueden afectar varios órganos, entre ellos, testículo y riñón (3). Además, existe la Lepra Indeterminada (IL) que caracteriza a individuos que aún no han desarrollado una respuesta inmune ante el organismo y pueden progresar a Lepra tuberculoide o lepromatosa, esta categoría es aceptada como la presentación inicial de la lepra (3, 11). La IL usualmente presenta baciloscopía negativa, el número de lesiones es variable, se han descrito lesiones hipopigmentadas de bordes indefinidos y usualmente solo hay cambio en la termocepción (3, 11).

La otra clasificación es la de la OMS que se basa en el BI, la cual utiliza la escala logarítmica de Ridley Jopling y el grado de positividad se establece al medir el número de bacilos alcohol ácido resistentes (BAAR) por campo óptico (7). Se categoriza como Lepra Paucibacilar (PB) si el número de lesiones en la piel es de 1-5 y Multibacilar (MB) si el número de lesiones supera 5 (3). En general, las categorías IL, TT y BT tienen baciloscopías débilmente positivas o negativas comparado a las categorías BB, BL y LL que son positivas (11). Ambos sistemas de clasificación se pueden apreciar con mayor detalle en el Anexo 1.

Clasificación OMS	Paucibacilar		Multibacilar		
Clasificación de Ridley-Jopling	TT	BT	BB	BL	LL
BI	0 o 1+(raro)	1-2 +	2-3+	3-4+	4-6+
Descripción de la lesión	Placas y máculas eritematosas o hipopigmentadas bien definidas, secas, escamosas	Placas y máculas eritematosas infiltrativas secas	Lesiones anulares hipopigmentadas con borde interno definido y borde externo indefinido, algo brillantes con apariencia de "Queso Suizo"	Lesiones anulares y lepromas/hansenomas (pápulas y nódulos), brillantes	Lepromas/hansenomas y máculas infiltrativas, brillantes, eritematoso-hipopigmentado ligeramente edematosas que pueden aumentar de tamaño ocasionando áreas de edema extenso
Número de lesiones	Única	Única o pocas	Varias	Múltiples	Innumerables
Distribución	Localizada	Asimétrica	Asimétrica	Simétrica	Simétrica
Crecimiento de vello en lesión	Ausente	Disminuido	Algo disminuido	Levemente disminuido	No se ve afectado

Sensación	Ausente sobre placas	Ausente sobre placas	Moderadamente disminuido	Levemente disminuido	A medida que progresa es de afectación difusa en "guante y calcetín" simétrica
Otros hallazgos					Madarosis, eritema nodosum leprosum

Anexo 1. Clasificación de la OMS y de Ridley-Jopling. TT, Lepra Tuberculoide Polar; (BT), Lepra Tuberculoide Borderline ; BB, Lepra borderline-borderline; BL, Lepra Lepromatosa Borderline; LL, Lepra Lepromatosa Polar; IL, Lepra Indeterminada. (3, 11)

La presentación clínica varía ampliamente dependiendo de la respuesta inmune del individuo ante la infección. La lepra siempre compromete nervios periféricos, casi siempre afecta la piel y muy frecuentemente afecta las membranas mucosas (12). Entre otros sistemas que también se pueden ver comprometidos están las articulaciones, ojos, tracto respiratorio superior, testículos y glándulas adrenales (3). Es importante recalcar que el bacilo de la lepra tiene predisposición a sitios más fríos del cuerpo evitando las zonas más calientes como axilas, ingle, muslo interno, peroné y cuero cabelludo, también conocidas como zonas inmunes (12).

Las manifestaciones clínicas más común son las placas o máculas bien definidas eritematosas o hipopigmentadas asociadas a anestesia total o reducida del sitio (3). Esta lesión se encuentra en pacientes con TT caracterizada por una enfermedad menos severa debido a una respuesta vigorosa por parte del sistema inmune de tipo TH1 en contra del *M. Leprae* (3). Los lepromas/hansenomas son nódulos o placas que se pueden ubicar en diferentes lugares; si se localizan en cara dan un aspecto de fascies leoninas y aquellos que se ubican en nariz generan obstrucción nasal, epistaxis, perforación septal y resorción del cartílago nasal (nariz de trébol) (12).

Otra manifestación que ocurre tempranamente es la neuropatía, la cual es importante valorar para reducir las comorbilidades de la enfermedad (3). El *M. leprae* tiene una gran afinidad a las células de Schwann y macrófagos. La neuropatía ocurre secundaria a dos mecanismos: daño directo del bacilo hacia el nervio o por la respuesta inmune inflamatoria en contra de la bacteria. Cuando existe daño neurológico intenso se asocia a una alta respuesta inmune por parte del huésped. Es primordial destacar que la lepra no afecta al sistema nervioso central (12). La manifestación neurológica más comúnmente descrita es la mononeuropatía múltiple, que ocurre en un 95% de los casos. Como anteriormente se ha citado, el compromiso neurológico es dependiente de la temperatura, afectando nervios como el ulnar, mediano, peroneal, poplíteo lateral y tibial posterior que coinciden con zonas más frías del cuerpo (13). Además, puede llegar a comprometer nervios craneales como el nervio Trigémino y Facial. Los hallazgos clínicos son diversos y varían desde anestesia, debilidad extrema hasta úlceras y deformidades, asimismo pueden sufrir disfunción autonómica como por ejemplo anhidrosis y alopecia. Estos se pueden manifestar como episodios agudos que interrumpen un episodio crónico de neuropatía (13).

Con la introducción de la terapia multifarmacológica para la lepra se han reducido en frecuencia las complicaciones oftalmológicas. El 70-75% de los casos tiene compromiso ocular, esto ocurre como resultado de la invasión bacilar a la cámara ocular anterior y al daño directo a los nervios oculares (3). Entre las complicaciones oculares se encuentran: lagofthalmos, cataratas, atrofia del iris, un 5% presenta ceguera, entre otras complicaciones. La afectación ocular se ha visto más común en las categorías BL y LL comparados con las demás (3).

El compromiso de mucosa nasal y oral es relativamente común y es frecuente que se evidencie en la categoría clínica LL. Usualmente la vía de entrada del complejo *M. Leprae* es a través de la mucosa nasal. Estos

lepromas eventualmente se ulceran o pueden ser asintomáticos. A pesar de evidenciarse una mucosa oral clínicamente normal se pueden demostrar hallazgos histopatológicos de lepra (3).

Existen diferentes tipos de reacciones leprosas. La Reacción leprosa tipo I / reacción reversa se asocia con una hipersensibilidad de tipo atrasada y usualmente se logra observar en pacientes con TT y borderline (BT, BB o BL) con recuperación inmunológica durante o después del tratamiento. Este se caracteriza por engrosamiento de los nervios, neuralgia, edema en cara y extremidades, entre otras. La reacción leprosa tipo II / reacción del eritema nodosum leprosum se presenta en individuos con LL y BL bajo tratamiento. Esta se manifiesta como una vasculitis de células pequeñas y puede afectar cualquier tejido que contenga antígenos leprosos. Se presenta como: fiebre, artralgias o artritis, eritema nodoso, iridociclitis, glomerulonefritis, linfadenitis, hepatoesplenomegalia, entre otras. Y por último, una LL difusa vista en América Central y América del Sur que se presenta con fenómenos trombóticos además de vasculitis de pequeños vasos es la reacción leprosa tipo III/ fenómeno de Lucio (12).

Diagnósticos diferenciales

Los diferentes diagnósticos diferenciales se pueden apreciar en el anexo 2 (3, 11, 12).

Compromiso orgánico	Diagnóstico diferencial
Mucosa nasal	-Infecciones bacterianas: tuberculosis, sífilis Infecciones Protozoarias: leishmaniasis mucocutánea -Malignidad: linfoma, carcinoma de células basales
Dermatológico	Tiña corporis, vitiligo, sarcoidosis, acné vulgaris, neurofibromatosis, liquen plano, psoriasis, Linfoma Cutáneo de células T
Neurológico	Atrofia neurogénica esquelética (Tooth-Charcot-Hoffman), siringomielia, síndrome de Guillain-Barre, herpes zoster, parálisis de Bell
Extremidades	Síndrome de túnel carpal, contractura de Dupuytren, úlceras diabéticas, sífilis,
Facies leoninas	Sarcoidosis, neurofibromatosis, granuloma faciales, Linfoma Cutáneo de células T
Madarosis	Sífilis secundaria, hipotiroidismo, alopecia areata

Anexo 2. Diagnósticos diferenciales de Lepra (3, 11, 12)

Diagnóstico

Es crucial el diagnóstico temprano de la enfermedad ya que menores serán los riesgos de secuelas, reduciendo además el periodo de contagio, e interrumpiendo la transmisión (7).

La lepra afecta los nervios periféricos, piel y mucosa de la vía respiratoria superior. La primera manifestación generalmente es dermatológica (1). Se establecieron 3 signos cardinales para el diagnóstico clínico.

1. Pérdida de sensibilidad en la lesión cutánea
2. Engrosamiento de los nervios periféricos
3. Frotis cutáneos positivos

El paciente es diagnosticado cuando presenta 2/3 signos cardinales (4).

La pérdida de sensibilidad se examina con una torunda de algodón. Con los ojos cerrados el paciente tiene que indicar dónde lo sintió (4).

Los nervios periféricos engrosados pueden ser cutáneos o subcutáneos cercanos a los parches de piel. Se

debe palpar el nervio ulnar, el radiocutáneo, el mediano, el tibial posterior y poplíteo lateral. Se evalúa grosor, consistencia y dolor (4).

El frotis cutáneo se toma de “zonas frías”, por ejemplo de los lóbulos de las orejas, mucosa nasal, frente, barbilla y rodillas (3). Se toma muestra de las zonas periféricas cuando se sospecha de lepra paucibacilar y de zonas centrales si es lepra multibacilar (4). Se utiliza la técnica de Ziehl Neelsen(3).

Otra prueba de laboratorio útil pero no específica es la detección de anticuerpos contra antígeno Glicolípidido Fenólico 1 (PGL-1) específicos para *M. leprae*. Esta prueba puede ser negativa en lepra paucibacilar. Generalmente se utiliza para clasificar entre lepra paucibacilar y multibacilar. Se pueden realizar biopsias de piel y examinación histopatológica. Se toma la biopsia de los márgenes de las lesiones y se incluye la dermis y la grasa subcutánea (3). Se utiliza la técnica de Ziehl Neelsen (5). En la lepra tuberculoide no hay bacilos pero sí granulomas tuberculoideos, los cuales dan el diagnóstico. En la lepra lepromatosa, se encuentran células de Virchow, bacilos agrupados y epidermis atrofiada (5).

En Estados Unidos se utiliza la PCR, sin embargo en otros países no se utiliza porque es muy costosa (3).

Tratamiento

En Costa Rica, todas las formas clínicas de pacientes con enfermedad de Hansen se llevan a cabo utilizando un régimen ambulatorio. Únicamente aquellos casos que presenten algún tipo de complicación médico-quirúrgica o reacción leprosa se hospitalizan (7).

Los fármacos de elección para el tratamiento de la enfermedad de Hansen son dapsona, clofazimina y rifampicina (14, 15, 2). Minociclina, claritromicina y ofloxacina se utilizan como alternativas para pacientes con intolerancia a alguno de los fármacos de elección (15, 2). El régimen de tratamiento se debe escoger de forma individualizada, ya que va a depender del tipo de lepra y tasas de resistencia bacteriana (14). Previamente se utilizaba monoterapia, pero debido a la disminución en la efectividad del tratamiento se realizó el cambio hacia una terapia con múltiples fármacos (15). El esquema actual previene el desarrollo de resistencia y rápidamente disminuye la infectividad de los pacientes (16). El esquema de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud consiste de dapsona, clofazimina y rifampicina durante seis meses para lepra paucibacilar y doce meses para lepra multibacilar (14, 15, 2, 16, 17). El National Hansen’s Disease Program (NHDP) publicó su esquema de tratamiento para Estados Unidos y consiste de dapsona, rifampicina y clofazimina durante 12 meses para lepra paucibacilar y 24 meses para lepra multibacilar. Las reacciones leprosas mencionadas previamente, van a ser tratadas con corticosteroides sistémicos y talidomida (14, 2). Se recomienda la profilaxis con rifampicina en dosis única para adultos que hayan tenido contacto con pacientes diagnosticados con lepra (15). Ver anexos 3 y 4 para esquema de tratamiento.

	Fármacos	Duración
Lepra paucibacilar	Dapsona 100 mg por día Rifampicina 600 mg una vez al mes	6 meses
Lepra multibacilar	Dapsona 100 mg por día Rifampicina 600 mg por día Clofazimina 300 mg una vez al mes y 50 mg por día	12 meses

Anexo 3. Esquema de tratamiento recomendado por la OMS.

	Fármacos	Duración
Lepra paucibacilar	Dapsone 100 mg por día Rifampicina 600 mg por día	6 meses
Lepra multibacilar	Dapsone 100 mg por día Rifampicina 600 mg por día Clofazimina 300 mg una vez al mes y 50 mg por día	12 meses

Anexo 4. Esquema de tratamiento recomendado por NHDP.

Pronóstico

La enfermedad de Hansen es curable y cuando es tratada en etapas tempranas se puede evitar el desarrollo de secuelas. El paso a una terapia con múltiples fármacos logró reducir las recaídas y recurrencias de la enfermedad. La OMS calcula que el riesgo de recaída es de 0.77% en pacientes con lepra multibacilar y de 1.07% en lepra paucibacilar, nueve años después de finalizar tratamiento. Los factores que predisponen a recaídas o recurrencias son: terapia inadecuada, terapia irregular y monoterapia. (15)

CONCLUSIÓN

La lepra es una enfermedad infecciosa y crónica, generalmente causada por *Mycobacterium leprae*. Se presenta con manifestaciones en piel y nervios. La enfermedad de Hansen sigue siendo prevalente en muchos países endémicos. El diagnóstico se realiza con frotis cutáneos, biopsias de piel y una buena sospecha clínica. Lo más difícil de diagnosticar esta enfermedad es tenerla dentro de diagnósticos diferenciales, ya que no es muy común y sus signos clínicos son inespecíficos. Diagnosticada en estadios tempranos, es curable y se evita el desarrollo de secuelas. El tratamiento está basado en antibióticos: dapsona, clofazimina y rifampicina. Debido al uso de múltiples fármacos, se han logrado reducir las recaídas y recurrencias de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kundakci N, Erdem C. Leprosy: A great imitator. Clin Dermatol. 2019 May-Jun;37(3):200-212. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.002
2. Fischer M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. J Dtsch Dermatol Ges. 2017 Aug;15(8):801-827. doi: 10.1111/ddg.13301
3. Maymone MBC, Laughter M, Venkatesh S, Dacso MM, Rao PN, Stryjewska BM, Hugh J, Dellavalle RP, Dunnick CA. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. J Am Acad Dermatol. 2020 Jul;83(1):1-14. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.080.
4. Alemu Belachew, W., & Naafs, B. (2019). Position statement: LEPROSY: Diagnosis, treatment and follow up. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. doi:10.1111/jdv.15569
5. Jiménez-Luna G. Enfermedad de Hansen en el Perú. SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA [Internet]. 2017 [cited 10 February 2021];(VOL 28):208-219.

6. Tablada Robinet María Elena, Marrero Rodríguez Haidee, López Pupo Natacha, Mulén Tablada Danelis, Pérez González Oleidis. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes timorenses con enfermedad de Hansen. MEDISAN [Internet]. 2019 Feb [citado 2021 Feb 18]; 23(1): 89-99.
7. José S, Rica C. NORMAS PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD DE HANSEN EN COSTA RICA [Internet]. Ministeriodesalud.go.cr. [citado el 9 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-y-guias/otros-eventos/2307-norma-enfermedad-hansen-2014/file>
8. Chavarro-Portillo B, Soto C, Guerrero M. Mycobacterium leprae's evolution and environmental adaptation. Acta Tropica. 2019;197:105041.
9. Santos de Macedo C, Lara F, Pinheiro R, Schmitz V, de Berrêdo-Pinho M, Pereira G et al. New insights into the pathogenesis of leprosy: contribution of subversion of host cell metabolism to bacterial persistence, disease progression, and transmission. F1000Research. 2020;9:70.
10. Avanzi C, del-Pozo J, Benjak A, Stevenson K, Simpson V, Busso P et al. Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. Science. 2016;354(6313):744-747.
11. Cruz, Rossilene Conceição da Silva et al. "Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients." Anais brasileiros de dermatologia vol. 92,6 (2017): 761-773. doi:10.1590/abd1806-4841.20176724
12. Kundakci, Nihal, and Cengizhan Erdem. "Leprosy: A great imitator." Clinics in dermatology vol. 37,3 (2019): 200-212. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.01.002
13. Lau, K H Vincent. "Neurological Complications of Leprosy." Seminars in neurology vol. 39,4 (2019): 462-471. doi:10.1055/s-0039-1687884
14. Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J. Principios de Medicina Interna (2 T.). 19th ed. Mexico, DF: McGraw-Hill Professional Publishing; 2016
15. Maymone M, Venkatesh S, Laughter M, Abdat R, Hugh J, Dacso M et al. Leprosy: Treatment and management of complications. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020;83(1):17-30.
16. Mungroo M, Khan N, Siddiqui R. Mycobacterium leprae: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options. Microbial Pathogenesis. 2020;149:104475.
17. Reibel, F., Cambau, E., & Aubry, A. (2015). Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. Médecine et Maladies Infectieuses, 45(9), 383-393. doi:10.1016/j.medmal.2015.09.002

Mecanismos subyacentes a la linfopenia en la infección por SARS CoV-2, y su relación con la severidad de la enfermedad.

Mechanisms underlying lymphopenia in SARS CoV-2 infection, and their relationship with the severity of the disease.

Karol Cristina Calvo Arrieta¹, Ana Lucía Chinchilla Ureña², Antony Orozco Barquero³, Rosa Ibarra Ureña⁴, Alejandro Jose Navarro Solís⁵

¹ Licenciada en Microbiología y Química Clínica. Caja costarricense de seguro social, San José Costa Rica

^{2,3} y ⁴ Licenciadas en Microbiología y Química Clínica. Caja costarricense de seguro social, Puntarenas Costa Rica

⁵ MSc. en Administración de Centros y Servicios de Salud Caja costarricense de seguro social, San José Costa Rica

Contacto: karolcalvo1@gmail.com

RESUMEN

Introducción: actualmente el mundo se encuentra en una carrera logística respecto al COVID-19. Uno de los signos de laboratorio característicos encontrados con frecuencia en pacientes severos son las alteraciones en el recuento de linfocitos. El objetivo de este trabajo es valorar y relacionar la evidencia científica disponible sobre la relación existente entre la linfopenia y los casos severos de la enfermedad COVID-19.

Materiales y métodos: Para poder llevar a cabo la investigación, se ha realizado una revisión sistemática de artículos científicos consultando la base de datos PubMed, en los idiomas español e inglés.

Resultados: se encontraron estudios que sugieren vías por las cuales el virus SARS-CoV2 induce una linfopenia por lisis directa de los linfocitos, una disminución indirecta, mediante la afectación de órganos linfáticos o inducción de vías apoptóticas. Mientras que otras publicaciones describen un fenotipo exhausto de la población linfocitaria, presentando una habilidad reducida en cuadros severos de COVID-19. Finalmente, se describe también como causa potencial de la disminución de linfocitos T circulantes al secuestro o redistribución de dichos linfocitos T hacia sitios de inflamación.

Conclusiones: los estudios sobre COVID-19 han permitido determinar la linfopenia como un signo frecuente en cuadros severos de la enfermedad, convirtiendo así esta alteración en el hemograma en un factor pronóstico de la enfermedad, que puede ayudar a estimar el curso clínico del paciente y el riesgo de una reacción inflamatoria sistémica. Sin embargo, es evidente la necesidad de investigación adicional respecto a los muchos factores causantes de la linfopenia, ya que por el momento no es posible aclarar cuáles subpoblaciones de pacientes desarrollarán cuadros severos con los hallazgos y la bibliografía disponible a la fecha.

Palabras Clave: linfopenia, COVID-19, tormenta de citoquinas.

Cómo citar:

Calvo Arrieta, K., Chinchilla Ureña, A. L., Orozco Barquero, A., Ibarra Ureña, R., & Navarro Solís, A. J. Mecanismos subyacentes a la linfopenia en la infección por SARS CoV-2, y su relación con la severidad de la enfermedad. *Revista Ciencia Y Salud*, 5(3), Pág. 87-94. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.263>

Recibido: 12/feb/2021

Aceptado: 14/jun/2021

Publicado: 22/jun/2021



ABSTRACT

Introduction: we are currently in a logistical race regarding the COVID-19. One of the characteristic signs found frequently in severe patients is the alteration in the lymphocyte count. The objective of this work is to assess and relate the available scientific evidence on the relationship between lymphopenia and severe cases of COVID-19.

Materials and methods: to carry out the research, a systematic review of scientific articles has been carried out Pubmed database, in Spanish and English languages.

Results: there were found studies that suggest ways by which the SARS-CoV2 virus induces lymphopenia by direct lymphocyte lysis, an indirect decrease, through the involvement of lymphatic organs or induction of apoptotic pathways. While other publications describe an exhausted phenotype of the lymphoid population, presenting reduced activity in severe COVID-19. Finally, it is also described as a potential cause of the decrease in circulating T lymphocytes the redistribution of T lymphocytes towards sites of inflammation.

Conclusion: Studies on COVID-19 have made it possible to determine lymphopenia as a frequent sign in severe cases of the disease. Thus, this alteration in the blood count becomes a prognostic factor for the disease, which can help estimate the clinical course of the patient and the risk of a systemic inflammatory reaction. However, the need for additional research regarding the many causative factors of lymphopenia is evident, since at the moment it is not possible to clarify which subpopulations of patients will develop severe conditions with the findings and the literature available to date.

Keywords: Meningitis, meningococcus, reduced susceptibility to third generation cephalosporins.

Materiales y métodos:

Se realizó una recopilación de bibliografía disponible a la fecha (12 de febrero de 2021) en la base de datos de acceso libre y especializada en las ciencias de la salud PubMed, la cual cuenta con más de 3000 revistas dentro de su catálogo, además ha creado un centro de información dirigido a SARS-CoV2 (disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>). Para la búsqueda de estudios relacionados con el tema de interés, se empleó la opción PubMed Advance Search Builder de la base de datos, con los términos SARS-CoV2 infection, lymphopenia in COVID-19, cytoquine storm, lymphocyte exhaustion. Se tomó en cuenta aquella bibliografía para la que hubiera acceso al texto completo y se delimitó el análisis a aquellos que se adaptaran a las características de este trabajo.

INTRODUCCIÓN:

En enero de 2020 fue recibida en la Organización Mundial de la Salud (OMS) información acerca de un brote de un nuevo coronavirus (nCov), ocurrido en la provincia de Wuhan, China (1). Posterior a esto, se determinó que este virus pertenecía a la familia de los β -coronavirus y se le dio el nombre de SARS-CoV2 dado que su genoma tiene un 79% de identidad con el del SARS-CoV responsable del brote de 2003 (2). La enfermedad resultante fue denominada por la OMS como COVID-19.

Este virus, al igual que el SARS-CoV, utiliza la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) como receptor en la célula hospedera. Las ECA2 están presentes en gran número de tejidos como la mucosa oral y nasal,

pulmón, estómago, intestino delgado, colon, piel, nódulos linfáticos, timo, médula ósea, bazo, hígado, riñones y cerebro (3). Sin embargo, se ha determinado que se encuentran en mayor cantidad en el intestino delgado, testículos, riñones, corazón, tiroides y tejido adiposo (4). Esto último se ha señalado podría influir en las manifestaciones propias de la enfermedad.

A pesar de que las personas en su mayoría cursan con cuadros asintomáticos o con síntomas leves (5), una fracción de los pacientes puede desarrollar un cuadro severo con un síndrome inflamatorio sistémico similar a otros virus de la misma familia como el SARS-CoV y el MERS-CoV (síndrome respiratorio de medio oriente), con elevación de distintas citoquinas e interleucinas (IL-6, TNF, IL-1, IL-2, IL-17, IFN- γ y G-CSF (6).

Dado el impacto en la salud, en la vida social y económica que ha generado este virus en el mundo, se ha desatado una carrera en búsqueda de información sobre el comportamiento del contagio, sobre posibles complicaciones, los potenciales tratamientos y la búsqueda de una vacuna. Uno de hallazgos que han surgido de esta incansable búsqueda de información ha sido que los signos en el paciente pueden indicar un curso más severo de la enfermedad; entre ellos se encuentran las características del hemograma. Los hemogramas de los pacientes con cuadros severos de COVID19 se han caracterizado por presentar neutrofilia, linfopenia y trombocitopenia (7-8,10-12). De estos, las alteraciones en el recuento de linfocitos han demostrado ser un indicador importante de riesgo de complicaciones, por lo tanto, se considera de vital importancia describir con el conocimiento actual sus posibles causas y relación con la patología misma de la enfermedad.

Linfopenia en el paciente con COVID-19.

Varios estudios encontraron que la anormalidad hematológica más comúnmente encontrada fue la linfopenia (7,11-13). Un estudio retrospectivo que involucró 140 personas de uno de los hospitales habilitados en Wuhan para la atención de pacientes con COVID-19 mostró que un 75.4% de estos mostraban linfopenia en el momento de admisión al hospital (14). En otro estudio realizado con 41 pacientes ingresados en el hospital de Jin Yin Tan se evidenció que hasta un 63% de los pacientes presentaba linfopenia (14). Finalmente, en otro estudio realizado con 1099 casos de COVID-19 alrededor de China encontró que un 82.1% presentó linfopenia (<1500/QL) (7).

Debido al papel preponderante de las distintas poblaciones de linfocitos dentro de la respuesta inmune a las infecciones virales (15), y la respuesta inmune en general, esta depleción linfocitaria despertó el interés de distintos grupos de investigación. Distintas publicaciones han demostrado que la linfopenia en pacientes con COVID-19 es más que un hallazgo casual, ya que han asociado la presencia y el grado de linfopenia con el pronóstico e incluso el desenlace clínico de los pacientes. En una investigación realizada en el hospital Zhongnan de Wuhan se determinó que en los pacientes ingresados en UCI y los pacientes fallecidos por COVID-19, el recuento de linfocitos tendía a disminuir continua y severamente, inclusive entre los pacientes fallecidos el recuento era menor con respecto a aquellos que lograron superar la enfermedad (16). Otro estudio realizado en el hospital Tongji en Wuhan reveló que los casos más severos presentaron un recuento menor de linfocitos (800 versus 1000/QL; $P < 0.001$), un mayor recuento de neutrófilos (4300/QL versus 3200QL; $P < 0.001$) y una mayor relación neutrófilo-linfocito (5.5 versus 3.2; $P < 0.001$) (17). Finalmente, en un estudio realizado en un hospital en Singapur donde se analizaron distintos parámetros hematológicos de pacientes con COVID-19, se encontró que el recuento de linfocitos era más bajo en pacientes que requerían admisión en una UCI (400 versus 1200/QL; $P < 0.001$) (18).

Posteriormente, algunos estudios sugirieron el recuento de linfocitos y el grado de linfopenia presente en el paciente, como un predictor de riesgo de desarrollar un cuadro severo de COVID-19 (19-20). Otros estudios incluyen junto con el recuento bajo de linfocitos, una alta relación neutrófilo/linfocito (es decir, recuento alto de neutrófilos y recuento bajo de linfocitos) como un fuerte predictor de riesgo de desarrollar un cuadro severo en la COVID-19 (14, 21-22). Con respecto a esto, la relación neutrófilo/linfocito se ha demostrado es un marcador de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes críticamente enfermos (23), incluso en

enfermedades no infecciosas como infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y cáncer (24). Por lo tanto, la observación de la elevada relación neutrófilo/linfocito podría convertirse en un recurso para determinar riesgo de desarrollar una reacción inflamatoria sistémica en COVID-19, especialmente en los centros de atención en donde la medición de marcadores de inflamación sistémica como ferritina, o medición de interleucina 6 (IL-6) no estén disponibles.

Por último, es importante señalar que la linfopenia observada en los pacientes con COVID-19 se caracteriza por afectar principalmente a los linfocitos T cooperadores o T CD4+, aunque también se ha visto un patrón similar en los linfocitos T citotóxicos o T CD8+(17,25), aunque distintos estudios han determinado que su disminución no es estadísticamente significativa (17,25).

Linfopenia: causas y su influencia en la COVID-19.

Dado lo expuesto anteriormente, ha surgido el cuestionamiento de si esta linfopenia es secundaria a la patogénesis del virus o, por el contrario, por sí sola tiene que ver con las manifestaciones clínicas de la COVID-19 y cuáles son los mecanismos que detonan el desarrollo de la linfopenia en estos pacientes.

Existen estudios que han sugerido que el SARS-CoV2 podría inducir la lisis directa de los linfocitos, dado que hay una subpoblación de estos que presenta el ECA2 (8). A pesar de esto, otros estudios señalan que la proporción de linfocitos que presentan el ECA2 es considerablemente baja y se limita a una subpoblación en mucosa oral, sistema digestivo y pulmones (26-27), por lo que esta aseveración requiere más evidencia in vitro e in vivo. Por otro lado, hay estudios que señalan que el SARS-CoV2 sí podría producir de manera directa la linfopenia, pero no por lisis directa del linfocito, sino por ataque a los órganos linfoides como el bazo y los nódulos linfáticos (28), o por la inducción de la apoptosis del linfocito mediada por activación de la vía de p53 o la vía de Fas (29).

Por otra parte, una de las complicaciones más conocidas en la COVID-19 es el desarrollo de un estado hiperinflamatorio secundario a una tormenta de citoquinas o síndrome de liberación de citoquinas, que puede llevar al daño de múltiples órganos, incluido un síndrome agudo de distrés respiratorio (30-31). En esta tormenta de citoquinas, se libera una gran variedad de citoquinas como interferones (INF), interleucinas (IL), quimioquinas, factores estimulantes de colonias (CSF) y factor de necrosis tumoral (TNF) (30). Se ha propuesto que una de las posibles causas de la linfopenia en estos pacientes sea precisamente esta tormenta de citoquinas. Se ha determinado que varias de las citoquinas mencionadas anteriormente pueden inducir la depleción de los linfocitos T, un estudio realizado con ratones infectados con SARS-CoV detectó que el TNF tiene un rol importante en la apoptosis de los linfocitos T (32), además, se ha observado que la IL-6 promueve directamente la necrosis de los linfocitos (28). Esto coincide con las observaciones realizadas sobre el curso clínico de los pacientes, en las cuales aquellos que presentan un nivel alto de IL-6 también presentan un recuento menor de linfocitos y un cuadro de COVID-19 más severo (28, 30), por tanto, el recuento inicial bajo de linfocitos se podría convertir en un marcador de riesgo de desarrollo de un cuadro inflamatorio severo.

Asimismo, se ha descrito que una señalización anormal retardada de INF-I lleva a la activación y acumulación de monocitos/macrófagos inflamatorios que puede resultar en una respuesta inflamatoria desregulada con una prolongación de la respuesta inmune innata, que lleva a que se sigan liberando citoquinas proinflamatorias y se lleve finalmente a una apoptosis de las células T (32). El mecanismo que define cuáles pacientes van a desarrollar una señalización anormal retardada de INF-I no se conoce y sigue bajo investigación.

Por otro lado, se ha descrito que los linfocitos T de los pacientes con cuadros severos de COVID-19 presentan un fenotipo "exhausto", el cual consiste en la presencia de linfocitos T que expresan el marcador de muerte celular programada-1 (PD-1) y la inmunoglobulina de célula T y dominio de mucina 3 (Tim-3) (33, 34). Estos linfocitos de fenotipo exhausto han sido descritos en la respuesta a infecciones virales crónicas como la del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la hepatitis B y C (35). La infección persistente resulta en una exposición crónica al antígeno y en lugar de continuar en la máxima inducción de las respuestas de

las células T, por el contrario, lleva a la generación de células T exhaustas que tienen una habilidad reducida para eliminar agentes extraños y producir citoquinas en respuesta a una infección (35). Este mecanismo ha evolucionado para disminuir el daño a los tejidos en infecciones crónicas. Algunos estudios han demostrado que la disminución de la polifuncionalidad (secreción de múltiples citoquinas) y la citotoxicidad de las células T se correlacionan con la progresión de la enfermedad (6). Por lo tanto, este fenotipo exhausto de los linfocitos T podría ser una de las causas de inhabilidad del sistema inmune de controlar la infección por SARS-CoV2 en el subgrupo de pacientes que presentan complicaciones severas de la enfermedad.

Por último, una disminución en los linfocitos T en sangre periférica como resultado de la redistribución de estos hacia los sitios de inflamación ya había sido reportado en los casos de SARS-CoV (36-37), por lo tanto, se ha hipotetizado que esto también se podría presentar en las infecciones de SARS-CoV2. De hecho, la disminución de los linfocitos T circulantes se ha asociado con el hallazgo de neumonitis intersticial, la cual es causada por un infiltrado mononuclear en los casos severos de COVID-19 (38). Se ha propuesto que una evidencia de esto es que cuando los pacientes se recuperan, el recuento de linfocitos sube rápidamente y esto es poco probable que se deba a linfocitos recién producidos por el timo, sino a la recirculación de estos a partir de los órganos donde se encontraban secuestrados (38-39).

Posiblemente, como en otros procesos patológicos en el cuerpo humano, la caída de los linfocitos en sangre periférica de pacientes con SARS-CoV2 se deba a una conjunción de los factores anteriormente mencionados, sin embargo, en todos los escenarios mencionados anteriormente es evidente que el recuento bajo de linfocitos es un factor indicativo de severidad de la infección por SARS-CoV2.

CONCLUSIONES

Se ha hecho evidente que la linfopenia es uno de los hallazgos frecuentes encontrados una subpoblación de pacientes con COVID-19, además, más que un hallazgo casual se relaciona con severidad y curso clínico desfavorable del paciente. Uno de los hallazgos más importantes en esta revisión es que la linfopenia, junto con un recuento alto de neutrófilos (alta relación neutrófilo/linfocito) se asocia con un riesgo mayor de desarrollo de un síndrome de inflamación sistémica, con sus complicaciones asociadas. Por lo tanto, en los centros médicos en los cuales por su complejidad no está disponible la determinación de marcadores de inflamación sistémica como la IL-6 o la IL-1, un hemograma es una prueba comúnmente realizada y de bajo costo, que se convierte en un recurso accesible para la estimación del médico sobre la severidad del cuadro del paciente y puede ayudar a tomar decisiones sobre su seguimiento y tratamiento.

Por otro lado, se han encontrado 4 principales mecanismos que explican la depleción linfocitaria en los sujetos con cuadros severos de COVID-19: linfopenia basada en el efecto directo del virus sobre los órganos linfoides, el mecanismo de linfopenia secundaria a la fuerte reacción inflamatoria que desata esta infección en algunos pacientes, una linfopenia periférica por redistribución de los linfocitos a los sitios de inflamación o infección y un fenotipo exhausto de los linfocitos T. Este último mecanismo ha hecho hipotetizar que una falla en la función de los linfocitos en estos individuos también tiene que ver con la inhabilidad del sistema inmune de controlar la infección por SARS-CoV2. Y este proceso lleva a una especie de ciclo en el que la inhabilidad del sistema inmune de controlar la infección lleva a la proliferación viral, que por un lado agrava la reacción hiperinflamatoria y por otro, conduce a una exposición crónica del sistema inmune al antígeno, lo cual alimenta la producción de más linfocitos con fenotipo exhausto y agrava el cuadro; además hace que no se pueda controlar la infección. De esta manera, uno de los mecanismos que causan la depleción linfocitaria se asocia directamente con la inducción de un cuadro severo en el paciente agudamente enfermo con la COVID-19. No obstante, los factores que influyen en qué pacientes desarrollarán o no este fenotipo linfocitario exhausto requieren de mayor investigación, pero es claro, que su determinación podría convertirse en un potencial factor pronóstico y eventual blanco terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. World Health Organization (WHO). Novel coronavirus China. Disease outbreak news. Geneva: WHO; 2020. [Accessed: 4 Feb 2020]. Available from: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
2. Cao, W., Li, T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res* 30, 367–369 (2020).
3. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M., Lely, A., Navis, G. and van Goor, H., Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.*, 2004;203: 631-637.
4. Li, MY., Li, L., Zhang, Y. et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*, 2020;9, 45.
5. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol.* 2021;100(2):309–20.
6. Peng, X., Ouyang, J., Isnard, S., Lin, J., Fombuena, B., Zhu, B., & Routy, J. P. Sharing CD4+ T Cell Loss: When COVID-19 and HIV Collide on Immune System. *Frontiers in Immunology*, 2020;11(December), 1–11.
7. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
8. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Gerotziakas, G., & Dimopoulos, M. A. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*, 2020;95(7), 834–847.
9. Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., Chen, Y., & Zhang, Y. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020; 5(1), 1–8.
10. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 71(15), 762–768.
11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020;395:507–13.
12. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in

patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020; ajh.25774.

13. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ et al, Clinical characteristics of 140 patients infected with SARSCoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 2020; 00:1-12.

14. Huang CL, Wang YM, Li XW, Ren LL, Zhao JP, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395(10223):497-506

15. Zhu Y, Cao X, Tao G, Xie W, Hu Z, Xu D. The lymph index: A potential hematological parameter for viral infection. *Int J Infect Dis*. 2013;17(7):490-3

16. Wang DW, Hu B, Hu C, Zhu FF, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020; 323(11):1061-1069.

17. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China 2020. *Clin Infect Dis*. 2020; 28;71(15):762-768.

18. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020: ajh.25774.

19. Huang, I., & Pranata, R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care*, 2020; 8(1), 1-10.

20. Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R., Wu, Y., Huang, J., Deng, Y., Weng, Z., & Yang, L. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020; 96, 131-135.

21. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, M., Tan, J., Xu, Y., Song, R., Song, M., Wang, L., Zhang, W., Han, B., Yang, L., Wang, X., Zhou, G., Zhang, T., Li, B., ... Wang, X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*, 2020; 18(1), 1-12.

22. Zhang, B., Zhou, X., Zhu, C., Song, Y., Feng, F., Qiu, Y., Feng, J., Jia, Q., Song, Q., Zhu, B., & Wang, J. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2020;7, 1-7.

23. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic

inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001; 102(1): 5- 14.

24. Ayça B, Akin F, Celik O, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is related to stent thrombosis and high mortality in patients with acute myocardial infarction. *Angiology*. 2015; 66(6): 545- 552.

25. Li TS, Qiu ZF, Han Y, Wang Z, Fan HW, Lv Wet al. Rapid loss of both CD4 (+) and CD8 (+) T lymphocyte subsets during the acute phase of severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J*, 2003; 116(7):985-987

26. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(1):8

27. Zhang, H., Kang, Z., Gong, H., Xu, D., Wang, J., Li, Z., Cui, X., Xiao, J., Meng, T., Zhou, W., Liu, J., & Xu, H. (2020). The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: A bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *Gut*, 2020; 69(9): 1010-1018.

28. Feng, Z., Diao, B., Wang, R., Wang, G., Wang, C., Tan, Y., Liu, L., Wang, C., Liu, Y., Liu, Y., Yuan, Z., Ren, L., Wu, Y., & Chen, Y. (2020). The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *MedRxiv*, 2020; 2, 1-18.

29. Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:761-770.

30. Tisoncik, J. R., Korth, M. J., Simmons, C. P., Farrar, J., Martin, T. R., & Katze, M. G. (2012). Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 76(1), 16-32. <https://doi.org/10.1128/mubr.05015-11>

31. Behrens, E. M., & Koretzky, G. A. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis and Rheumatology*, 2017; 69(6), 1135-1143.

32. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocytemacrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19:181193.

33. Chiappelli, F., Khakshooy, A., & Greenberg, G. (2020). Editorial CoViD-19 Immunopathology & Immunotherapy Declaration on official E-mail. *Medical Bioinformatics*, 2020;16(3), 219-222.

34. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+, CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv*. 2020; 1;2020.02.12.945576.

35. Carty, S., Riese, M., & Koretzky, G. A. Chapter 21. Immunologic basis of hematology. In R. Hoffman (Ed.), *Hematology: basic principles and practice*. 2019; (7th ed., pp. 221-239). Elsevier.
36. Xie J, Fan HW, Li TS, Qiu ZF, Han Y. Dynamic changes of T lymphocyte subsets in the long-term follow-up of severe acute respiratory syndrome patients. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2006;28:253-255.
37. Li T, Qiu Z, Zhang L, et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis*. 2004;189:648-651.
38. Wang, J., Jiang, M., Chen, X., & Montaner, L. J. (2020). Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(1), 17-41.
39. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9:727-732.

Aspectos relevantes de la infección por *Streptococcus agalactiae*.

Relevant aspects of *Streptococcus agalactiae* infection.

Ana Lucia Chinchilla Ureña ¹ Antony Orozco Barquero ² Karol Calvo Arrieta ³ Rosa A. Ibarra Ureña ⁴

1, 2, y 4 Microbiólogos y Químicos Clínicos, Caja Costarricense de Seguro Social, Puntarenas, Costa Rica. 3 Microbióloga y Química Clínica, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica

Contacto: lucychur@gmail.com

RESUMEN

Streptococcus agalactiae es una bacteria Gram positiva en forma de coco, beta hemolítica, clasificable mediante técnicas de serotipo o MLTS en varios grupos, con múltiples factores de virulencia y colonizante de los tractos gastrointestinales y genitourinarios, la cual, en condiciones de inmunosupresión, diabetes o embarazo, puede causar enfermedad invasiva.

Cuando una mujer gestante se encuentra colonizada, frecuentemente puede darse transferencia vertical de este agente, causando múltiples enfermedades neonatales, como: meningitis, sepsis, entre otras. Dichas enfermedades tienen graves consecuencias que van desde neurológicas moderadas hasta la muerte, donde siempre existe una prognosis desfavorable para los niños sobrevivientes.

El tamizaje, diagnóstico oportuno, profilaxis intraparto y la vacunación son estrategias para combatir la enfermedad causada por estreptococos del grupo B.

Palabras clave: *Streptococcus agalactiae*, estreptococos del grupo B, neonatal.

ABSTRACT

Streptococcus agalactiae is a Gram-positive bacteria, cocci shaped, beta-hemolytic, classifiable by serotyping or MLTS techniques into various groups, with multiple virulence factors and colonizer of the gastrointestinal and genitourinary tracts. Which, in conditions of immunosuppression, diabetes or pregnancy, can cause invasive disease.

When a pregnant woman is colonized, vertical transfer of this agent can frequently occur, causing multiple neonatal diseases, such as: meningitis, sepsis, among others. These diseases have serious consequences that range from moderate neurological to death, where there is always an unfavorable prognosis for surviving children.

The screening, early diagnosis, intrapartum prophylaxis, and vaccination are strategies to combat the disease caused by group B streptococci.

Keywords: *Streptococcus agalactiae*, Group B *Streptococcus*, neonatal.

Cómo citar:

Chinchilla Ureña, A. L., Orozco Barquero, A., Calvo Arrieta, K., & Ibarra Ureña, R. A. Aspectos relevantes de la infección por *Streptococcus agalactiae*. Revista Ciencia Y Salud, 5(3), Pág. 95-107. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.242>

Recibido: 15/ene/2021

Aceptado: 17/mar/2021

Publicado: 22/jun/2021



Materiales y métodos:

Se realizó una recopilación de bibliografía disponible a la fecha, en la base de datos de acceso libre y especializada en las ciencias de la salud, PubMed. Para la búsqueda de estudios relacionados con el tema de interés, se empleó la opción PubMed Advance Search Builder de la base de datos, con los términos *Streptococcus agalactiae*, GBS, meningitis, neonatal, Group B Streptococci, vaccine. Se tomaron en cuenta aquellas referencias para las que hubiera acceso al texto completo y se delimitó el análisis a aquellos que se adaptaran a las características de este trabajo. Adicionalmente, debido a la relevancia de este tema en Costa Rica, se realizó búsqueda de bibliografía que mencionara datos del país y América Latina.

INTRODUCCIÓN

Los estreptococos del tipo B son bacterias con forma de coco, Gram positivas, beta hemolíticas (1). Si bien, *S. agalactiae* puede no causar ninguna patología cuando se encuentra en tracto genitourinario o gastrointestinal, pero si se logra establecer en otro nicho (2) o en casos de adultos con inmunocompromisos, o con condiciones como HIV, diabetes mellitus o alguna malignidad (3), puede ser sumamente invasivo y patogénico.

Y es debido a lo anterior que se hace crucial conocer acerca de las características generales del grupo, factores de virulencia, la clínica de la enfermedad que estas bacterias puede causar y sobre todo, la forma de prevenir las infecciones dado que en algunas ocasiones pueden causar la muerte y la mayoría del tiempo, secuelas severas o moderadas a nivel neurológico.

Generalidades del grupo:

Streptococcus agalactiae, estreptococos del grupo B, EGB (GBS del inglés Group B Streptococcus), son bacterias Gram positivas, catalasa negativas, que se pueden observar en pares o en cadenas de cocos (1,3). Cuando estas bacterias crecen en agar sangre, forman una colonia pequeña e incolora, capaz de producir una hemólisis completa (beta hemólisis), esto se debe a la capacidad de *S. agalactiae* de producir una toxina que lleva a cabo la lisis de los eritrocitos del medio (4).

El término estreptococos del grupo B para denominar a esta bacteria hace referencia a la clasificación que Rebecca Lancefield estableció en la década de los años 30 para los estreptococos beta hemolíticos (5-6).

En el pasado, *S. agalactiae* era un patógeno de relevancia únicamente en medicina veterinaria, por ser el agente causal de mastitis bovina. Es hasta 1938 que es identificado como un microorganismo patógeno en seres humanos, porque se asocia a este con tres casos de sepsis puerperal (1,6-7).

Clasificación de EGB y su virulencia:

Streptococcus agalactiae es una especie altamente diversa, la cual puede ser clasificada haciendo uso de técnicas de serotipo y la tipificación de multilocus de secuencias (MLTS del inglés multilocus sequence typing) (8). Las técnicas de serotipo están basadas en los polisacáridos capsulares y mediante estas, el EGB es categorizado en 10 tipos: Ia, Ib y del II al IX (9).

Los 10 tipos diferentes de polisacáridos capsulares juegan un papel importante en la virulencia de cada serotipo, siendo los serotipos Ia, Ib, II, III y V los que con mayor frecuencia se han asociado a enfermedad (8).

Para la clasificación mediante MLTS, se emplea el perfil alélico de 7 genes conservados para así poder agrupar a las diferentes cepas en tipos de secuencia (ST del inglés sequence types) que a su vez, pueden ser agrupadas en complejos clonales (CC del inglés clonal complexes) (10). Muchos estudios han evidenciado que el ST-17 un linaje del serotipo III, podría ser más virulento que otros ST's (8,11). El ST-17 tiene genes específicos que podría contribuir con su habilidad de causar cuadros de meningitis (12).

Otras características de EGB que funcionan como factores de virulencia son: el pili que posee que le facilita la unión a superficies mucosas, un polisacárido rico en ácido siálico que podría confundir al sistema inmune de los neonatos, pasando como células propias (3), su beta-hemolisina, la C5a-asa que es una serina esterasa que se encarga de destruir el factor C5a del complemento (13).

Manifestaciones clínicas y enfermedad:

En adultos:

Los EGB colonizan de forma asintomática el tracto gastrointestinal y genitourinario de adultos saludables, en porcentajes que rondan del 20-30% alrededor del mundo (2,8). Principalmente pueden ser encontrados en la membrana externa de la capa mucosa del colon y del intestino delgado (8,14).

En adultos mayores de 65 años, diabéticos o afroamericanos, la enfermedad por EGB es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Las enfermedades de fondo como las malignidades, cardiopatías, obesidad y diabetes, son factores en común en la mayoría de las enfermedades invasivas (15-16).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son bacteremias sin foco aparente e infecciones del tejido blando (6). Las infecciones de tejido blando pueden manifestarse como celulitis, abscesos, infecciones plantares y del pie o úlceras de decúbito (6).

Otras manifestaciones de enfermedad causada por *S. agalactiae* incluyen infecciones del tracto urinario, estas no se han asociado a un serotipo de EGB en específico. En hombres, EGB se han asociado con prostatitis, mientras que la bacteriuria en mujeres embarazadas es un factor de riesgo para colonización gestacional tardía de estos estreptococos y para una enfermedad de inicio tardío en neonatos (17).

En mujeres embarazadas:

El embarazo es una condición que recientemente ha sido catalogada como factor de riesgo para padecer enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B (6). Se ha evidenciado que una mujer embarazada tiene el doble de riesgo de desarrollar dicha condición que una mujer no embarazada (18).

Existen varios factores asociados a un mayor riesgo de colonización por parte de esta bacteria en mujeres, tales como: ser afroamericanas, tener múltiples parejas sexuales, tener relaciones sexuales frecuentemente, ser obesas, realizar lavado de manos con poca frecuencia, recibir sexo oral de su pareja (de hombre a mujer), utilizar tampones, entre otros (3).

La colonización recto-vaginal asintomática en esta población va desde el 5 al 30% (19). Inclusive, en una revisión reciente a nivel mundial, se habla de que el 18% de las mujeres embarazadas en el mundo se encuentran colonizadas, en las cuales el 98% de los aislamientos bacterianos eran serotipos del I al V (20). Dicha colonización ha sido fuertemente asociada con endometriosis, nacimientos de niños muertos, partos pre término y secuelas en el neonato debido a nacimiento prematuro (1,2).

Las mujeres embarazadas colonizadas por EGB pueden transmitirla a sus productos durante o antes del parto. Se presume que dicha transferencia puede ser de tipo ascendente por la ruptura de membranas o por contacto directo con la bacteria en los genitales durante el parto vaginal. La transmisión vertical de madres a sus productos ocurre hasta en un 50% de las veces (3).

Cabe mencionar que la transmisión horizontal ha sido también descrita, ocurriendo a partir de otras madres o contactos en la comunidad (3).

En neonatos:

Las complicaciones que se pueden dar en el neonato van comúnmente desde sepsis, meningitis, neumonía y encefalopatía. *S. agalactiae* continúa siendo la primera causa de sepsis neonatal desde 1970.

Estas complicaciones se deben al sistema inmune inmaduro característico los fetos y neonatos, que deriva a su vez, en una mayor susceptibilidad ante infecciones por estreptococos beta hemolíticos (1,2,21), lo que las convierte en una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad neonatal.

Existen dos síndromes clínicos en neonatos de los que se puede responsabilizar a *S. agalactiae*, enfermedad de inicio temprano o EOD (del inglés Early Onset Disease) y enfermedad de inicio tardío o LOD (del inglés Late Onset Disease). El primero de estos síndromes se manifiesta a los pocos días del nacimiento, en la primera semana de vida (0 a 6 días), aunque la mayoría de los neonatos desarrolla la enfermedad en las primeras 24 horas de vida (2, 21, 22). Típicamente, los infantes exhiben apnea o taquipnea, cianosis y respiración fuerte, mientras que otros signos pueden incluir: letargia, distensión abdominal, palidez, taquicardia, hipotensión e ictericia (3).

La bacteremia es la enfermedad de inicio temprano más comunmente presentada y engloba un 80% de los casos. Por otro lado, la meningitis y la neumonía representan en conjunto solo un 15% de las EOD (3).

La enfermedad de inicio tardío se da en el período comprendido entra la primera semana de vida y los 3 meses (7-89 días) (2, 21, 22). Al igual que en EOD, la bacteremia es la manifestación más común en este síndrome, no obstante, la meningitis en este caso representa un 30% de los casos, mientras la osteomielitis, la artritis séptica y el síndrome celulitis-adenitis son manifestaciones menos comunes (3).

Cabe destacar que a pesar de que en la mayoría de la literatura solo se describen dos síndromes en neonatos, existe un tercero. Este es conocido como enfermedad de inicio muy tardío, que se presenta entre los 3 meses y el año de edad. Se asocia con muy bajo peso al nacer en prematuros y en niños término con infección por HIV o una inmunodeficiencia. Sus manifestaciones clínicas más comunes son la bacterimia sin foco infeccioso y la meningitis (3).

Incidencia en Costa Rica y América Latina:

En América Latina, la tasa de colonización genital por EGB ronda entre un 2 y un 30% según estudios realizados en México, Colombia, Argentina y Brasil (23-25). En México, por lo general, no se realiza un tamizaje por EGB, debido a que según estudios realizados en ese país, este microorganismo es una causa poco común de infecciones perinatales (26).

Una investigación realizada en Brasil reportó una prevalencia de EGB entre el 10-30% de las mujeres embarazadas (similar al presentado en las no embarazadas). Y en neonatos se presenta como un 35-30% de probabilidades de una infección temprana (27).

En Colombia, en un estudio realizado entre 1994 y 2012 se reportó que la incidencia estimada de infecciones neonatales fue de 1.34 por cada 1000 nacidos vivos (0.99×1000 nacidos vivos para la enfermedad de inicio temprano y 0.35×1000 nacidos vivos para la enfermedad de inicio tardío) (28).

El único estudio sobre la presencia de *Streptococcus* del grupo B en mujeres gestantes realizado en el país se publicó en el año 2004, e incluyó cultivos de tracto urinario, cultivos vaginales, hemocultivos y cultivos de líquido amniótico. Se encontró una incidencia del 3.7% en los cultivos vaginales, 5.4% en los cultivos urinarios, 28.5% en los cultivos de líquido amniótico y 0.3% en hemocultivos. La incidencia en cultivos de tracto vaginal es menor que el reportado en la literatura para mujeres embarazadas (5-40%) (29-30), lo cual los autores señalan pudo haber ocurrido porque no se utilizaron medios selectivos, sino únicamente agar sangre y no se obtuvo en un rango de semanas de gestación específico, ya que en la mayoría de los casos se tomó por una amenaza de parto prematuro, leucorragia o ruptura prematura de membranas (31).

Diagnóstico diferencial en enfermedad neonatal:

Dado que no existe diferencia clínica en el cuadro de sepsis neonatal causada por patógenos como enterobacterias y *Listeria sp.*, se debe hacer diagnóstico diferencial con estos. También se deben diferenciar los

signos de afección respiratoria propios de la enfermedad por EGB de otras de origen no infeccioso como: aspiración de meconio, síndrome de distrés respiratorio, entre otros (3).

Tratamiento en enfermedad neonatal:

El tratamiento empírico en neonatos con sospecha de sepsis neonatal consiste en administrar ampicilina y un aminoglicosido (frecuentemente se usa gentamicina), que resultan en una combinación con efecto sinérgico más efectivo que cualquiera de los dos por separado en contra EGB. Una vez que se haya confirmado que en sangre y en líquido cefalorraquídeo se tienen cultivos negativos y además exista una mejoría clínica, se puede completar el resto del tratamiento haciendo uso solo de la penicilina G (3). Las dosis aplicadas y la duración del tratamiento deben estar regidas por el foco y la severidad de la infección en curso (3, 32).

Cuando la presencia de EGB ha sido confirmada en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de un neonato, se puede administrar un tratamiento específico, el cual inicia con una penicilina G y si al 1-2 día de iniciado dicho tratamiento se confirma que ya no hay presencia de EGB en el LCR, se continúa por 14 días como mínimo con solo ese antibiótico. Si por el contrario, al 1-2 día post inicio de terapia aún estuviese positivo el líquido, se debe evaluar continuar con el tratamiento de manera más prolongada. Adicionalmente, en caso de que otras complicaciones fueran diagnosticadas, se puede mantener el tratamiento con antibiótico hasta por 4 semanas (3).

Prognosis en enfermedad neonatal:

El desenlace de una enfermedad causada por estreptococos del grupo B está directamente relacionada con la severidad y sobre todo, con el sitio de infección. En el caso de la mortalidad neonatal, ronda los rangos de 3 al 10% en EOD y del 1 al 6% en LOD (3).

Alrededor del 20 al 30% de los infantes con meningitis EOD o LOD, tendrán durante el resto de sus vidas impedimentos o problemas neurológicos severos como ceguera cortical, pérdida de la audición bilateral, parálisis cerebral o déficit motor severo. Además, otro 25% de los pacientes presentarán problemas neurológicos moderados como hidrocefalia, convulsiones o retardos en el crecimiento y en el aprendizaje. Mientras que, solo en un 51% de los pacientes se ha observado y demostrado la existencia de un desarrollo normal acorde con su edad (3).

Prevención de la enfermedad:

Tamizaje de mujeres gestantes en las semanas 35-37:

El primer paso en la prevención de la enfermedad neonatal por *S. agalactiae* consiste en apegarse a las guías que establecen el tamizaje de las mujeres gestantes entre las semanas 35 y 37 de embarazo (1,3). A partir del resultado que se obtenga en dicho tamizaje, se recomienda administrar la profilaxis antibiótica intraparto.

Es importante recalcar por qué se estableció el tamizaje en 35 a 37 semanas de embarazo o no más de 5 semanas antes del parto. Lo anterior es debido a que la colonización por EGB puede cambiar durante el embarazo y esto hace que la colonización en etapas tempranas de la gestación no sea un dato predictivo de enfermedad neonatal por el patógeno (33). Existen datos que estiman el valor predictivo negativo de cultivos realizados en 5 o menos semanas antes del parto, ronda el 95 o 98% y el mismo disminuye en caso de que lleve a cabo antes de ese período (33).

El primer paso para el tamizaje de mujeres embarazadas es la realización de un hisopado tanto de la parte baja de la vagina como de la región perianal o rectal, en el período sugerido (33). El paso de realizar hisopado de la región perianal o rectal es de suma importancia, ya que se ha demostrado que incrementa la probabilidad de lograr cultivar e identificar el patógeno.

Posterior al hisopado, la muestra obtenida debe ser llevada al laboratorio de bacteriología con la mayor

brevidad para su procesamiento o en caso de que no se pueda llevar en un tiempo corto, el uso de un medio de transporte adecuado en conjunto con temperaturas de almacenamiento de 4°C y procesamiento antes de transcurridas 24 h de la toma de muestra, deben ser considerados (33).

Independientemente de la metodología que se seleccione para la identificación posterior al cultivo de EGB que se emplee, es necesario realizar un medio de enriquecimiento para el patógeno, dado que aumenta sustancialmente la probabilidad de detección y evita hasta un 50% de falsos negativos por cultivo directo (33).

El medio selectivo de enriquecimiento más ampliamente utilizado es el caldo Todd- Hewitt suplementado con ácido nalidixico (15 Qg/ml) y gentamicina (8 Qg/ml) o con colistina (10 Qg/ml) (33).

Posterior a la etapa de enriquecimiento, se emplean los métodos de identificación que van desde los convencionales como el aislamiento y repique en agar sangre y realización de la prueba de CAMP, identificación serológica con antisueros contra EGB y medios cromogénicos que detectan colonias beta hemolíticas y los más novedosos como las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos o NAAT (del inglés nucleic acid amplification test) (33).

A pesar de que las técnicas NAAT son más rápidas que los métodos convencionales, aún no se apoya que sustituyan a estos métodos y esto se debe a que como se sabe de la rapidez de las mismas, se podría esperar hasta pocos días antes del parto para hacer la prueba y esto retrasaría el tratamiento antibiótico profiláctico de la gestante (33).

Finalmente, las pruebas de susceptibilidad a antibióticos se sugieren únicamente en casos de mujeres alérgicas a las penicilinas que presenten alto riesgo de anafilaxis. En este caso, se debe testear la susceptibilidad a clindamicina (el agente más empleado en casos de alergia a la penicilina) y eritromicina (33).

Profilaxis intraparto:

La profilaxis intraparto también puede ser indicada a mujeres embarazadas que en cualquier momento del embarazo hayan cursado con bacteriuria debida a EGB o que cuentan con historial de haber tenido pro- genie que padeciera de enfermedad por EGB. También en mujeres que presenten alguno de los siguientes factores de riesgo: una temperatura durante el parto igual o mayor a 38°C o 100.4 F, ruptura de membrana por 18 o más horas, parto pretermino (menos de 37 semanas de gestación o una prueba NAAT positiva durante el parto (3).

La definición de profilaxis intraparto es la indicación y administración de una penicilina (penicilina G, ampicilina o cefazolina) al menos 4 horas antes del parto. La elección de antibiótico puede variar dependiendo de si la mujer presenta alergia moderada o severa a las penicilinas, en cuyo caso se podrá optar por administrar clindamicina o vancomicina (3).

Observación post- parto:

En la literatura existen recomendaciones que sugieren que cuando se dé un nacimiento, en el cual la madre no se le haya realizado el tamizaje, es importante mantener al neonato en observación por al menos 2 días, es decir 48h, a manera de lograr tratarlo a tiempo ante cualquier indicio de infección y enfermedad por EGB (22).

Vacunación:

Recientemente, en el año 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó EGB como una prioridad en el desarrollo de una vacuna para inmunización materna, debido a que la mayor parte de los afectados por esta enfermedad se encuentran en países de escasos recursos (34).

El desarrollo de vacunas representa una opción esperanzadora para la prevención de los diferentes cuadros causados por estreptococos del Grupo B. Se han obtenidos resultados prometedores de candidatos basados en polisacáridos capsulares y en proteínas de superficie, capaces de inducir producción de anticuerpos

funcionales y conferir protección contra la infección (35).

Las investigaciones llevadas a cabo actualmente se orientan en dos direcciones, desarrollar vacunas basadas en polisacáridos o basadas en proteínas.

Vacunas Basadas en Polisacáridos:

Vacunas Basadas en polisacáridos no modificados:

Fue el tipo usado en los ensayos de la primera generación de vacunas contra los EGB, inyectando los polisacáridos tipo Ia, II o III en adultos saludables, incluyendo mujeres embarazadas. De estos, se obtuvo que el tipo II fue el más inmunogénico. Sin embargo, fue evidente en los resultados que esta capacidad inmunogénica debía ser mejorada (36-37).

Vacunas conjugadas Polisacáridos-Proteínas:

Buscan la potenciación de la generación de inmunidad ocasionada por los polisacáridos por medio de la conjugación de estos con proteínas transportadoras. La segunda generación de estas vacunas se basa en la conjugación de polisacáridos con proteínas altamente inmunogénicas con la intención de desarrollar una respuesta inmune fuerte y duradera (38).

Vacunas que usan el toxoide tetánico, conjugado con uno de los polisacáridos (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII and VIII) mostraron facultad para desarrollar respuesta inmune mayor que las basadas en polisacáridos no modificados, teniendo mejores resultados las que incluyen el Polisacárido tipo III (39).

Vacunas conjugadas multivalentes:

A diferencia de las anteriores, este tipo incluye una combinación de polisacáridos conjugada con el toxoide tetánico, con el fin de obtener una respuesta inmune con un espectro más amplio, que brinde protección contra las cepas causantes de enfermedad que son aisladas con mayor frecuencia. Estas han arrojado resultados exitosos en modelos animales y su inocuidad e inmunogenicidad ha sido probada en adultos sanos (40-41).

Vacunas basadas en proteínas:

Orientadas a proteínas expuestas en la superficie celular, con el fin de que sean más accesibles a los anticuerpos generados, además de conservadas y expresadas en una amplia variedad de cepas. Los antígenos proteicos son capaces de generar respuestas de anticuerpos dependientes de células T, logrando inmunidad más duradera.

La aplicación de técnicas de secuenciación, de ADN recombinante y la posibilidad de completar genomas bacterianos ha favorecido la identificación de nuevas proteínas que puedan ser candidatas a usarse como vacunas (42-43). Algunas de las proteínas que han sido usadas como potenciales candidatos a vacunas son los componentes α y β del complejo Proteína C, la proteína inmunogénica de superficie (SIP) y la Serina-proteasa C5a peptidasa (44-46).

Es importante mencionar que técnicas novedosas como la mencionadas y otras como la aplicación de la bioinformática a la vacunación inversa abren nuevas posibilidades para la creación de candidatos vacunales más exitosos.

Población meta de la vacunación:

Mujeres embarazadas

Son la principal población a la que se dirigen los esfuerzos de creación de una vacuna contra este tipo de estreptococos, a fin de evitar los cuadros producidos en neonatos. Idealmente deberían ser vacunas al inicio del tercer trimestre, a fin de incluir en la protección un estimado del 30% de los casos de infección que se

presentan en los partos prematuros.

Adultos no gestantes

Los adultos mayores y personas con alguna condición que cause inmundeficiencia o inmunosupresión constituyen el otro grupo de interés en el desarrollo de vacunas. Estudios han mostrado que no hay diferencias significativas en la respuesta inmune desarrollada a partir de las candidatas a vacunas contra los EGB (47).

Conclusiones:

A pesar de que los EGB suelen ser colonizantes del tracto gastrointestinal y genitourinario, en la actualidad se conoce de las enfermedades que pueden causar en adultos jóvenes con compromisos inmunológicos o con condiciones de fondo, en adultos mayores, en mujeres embarazadas y en neonatos.

Si bien, a la enfermedad en adultos muchas veces no se le ha tomado tanta importancia, se debe reconocer que las manifestaciones clínicas de esta enfermedad pueden causar relevantes problemas en esta población, principalmente a nivel de tejidos blandos.

En población neonatal, se han descrito múltiples manifestaciones, la mayoría son de gran gravedad. Es por esta razón que las infecciones por *S. agalactiae* en dicha población representan a largo plazo problemas neurológicos que van de severos a moderados.

En América Latina, incluyendo Costa Rica, existen pocos estudios acerca de la tasa de colonización, la prevalencia y la incidencia de esta infección o colonización en la población gestante. Lo anterior evidencia que en la mayoría de los países de la región es necesario realizar esfuerzos en materia de prevención y difusión de la información relacionada con la patología que puede causar este agente.

La prevención de las infecciones por *S. agalactiae* es de suma importancia en materia de salud pública. Pese a que con el establecimiento de programas de tamizaje de las embarazadas de 35-37 semanas de gestación, se han logrado grandes disminuciones en la incidencia de la enfermedad neonatal, esta no se ha logrado eliminar del todo y es por esta razón, que la investigación de este patógeno debe continuar.

De igual manera, el estudio y desarrollo de candidatos vacunales con ayuda de las herramientas actuales de secuenciación, ADN recombinante y vacunación inversa, representa una alternativa capaz de prevenir la enfermedad por estreptococos del grupo B, que a su vez evitará los problemas asociados a esta y disminuirá el uso de antibióticos en la profilaxis intraparto.

Referencias bibliográficas

1. Taminato M, Fram D, Torloni MR, Belasco AG, Saconato H, Barbosa DA. Screening for group B Streptococcus in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011 Nov-Dec;19(6):1470-8.
2. Armistead B, Oler E, Adams Waldorf K, Rajagopal L. The Double Life of Group B Streptococcus: Asymptomatic Colonizer and Potent Pathogen. *J Mol Biol*. 2019 Jul 26;431(16):2914-2931.
3. Hanna M, Noor A. Streptococcus Group B. [Updated 2020 Nov 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
4. Six A, Firon A, Plainvert C, Caplain C, Bouaboud A, Touak G, Dmytruk N, Longo M, Letourneur F, Fouet A, Trieu-Cuot P, Poyart C. Molecular Characterization of Nonhemolytic and Nonpigmented Group B Streptococci Responsible for Human Invasive Infections. *J Clin Microbiol*. 2016 Jan;54(1):75-82.
5. Lancefield R. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med*. 1933 Mar 31;57(4):571-95.
6. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol Spectr*. 2019 Mar;7(2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018.
7. Fry RM. Fatal infections by haemolytic streptococcus group B. *Lancet*. 1938;231(5969):199-201.
8. Korir ML, Manning SD, Davies HD. Intrinsic Maturational Neonatal Immune Deficiencies and Susceptibility to Group B Streptococcus Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Oct;30(4):973-989.
9. Slotved H-C, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Gilbert GL. Serotype IX, a proposed new Streptococcus agalactiae serotype. *J Clin Microbiol* 2007. 45:2929 -2936. <https://doi.org/10.1128/JCM.00117-07>.
10. Jones N, Bohnsack JF, Takahashi S, Karen A, Chan M, Kunst F, Glaser P, Rusniok C, Crook DWM, Rosalind M, Bisharat N, Spratt BG, Oliver KA, Harding RM. Multilocus sequence typing system for group B Streptococcus. *J Clin Microbiol*. 2003. 41:2530 -2536. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.6.2530-2536.2003>.
11. Manning SD, Springman AC, Lehotzky E, Lewis MA, Whittam TS, Davies HD. Multilocus sequence types associated with neonatal group B streptococcal sepsis and meningitis in Canada. *J Clin Microbiol*. 2009. 47:1143-1148. <https://doi.org/10.1128/JCM.01424-08>.
12. Joubrel C, Tazi A, Six A, Dmytruk N, Touak G, Bidet P, Raymond J, Trieu Cuot P, Fouet A, Ker-

néis S, Poyart C. Group B streptococcus neonatal invasive infections, *Clin Microbiol Infect*. France 2007-2012. 2015 Oct;21(10):910-6.

13. Takahashi S, Aoyagi Y, Adderson EE, Okuwaki Y, Bohnsack JF. Capsular sialic acid limits C5a production on type III group B streptococci. *Infect Immun*. 1999 Apr;67(4):1866-70.

14. Anthony BF, Carter JA, Eisenstadt R, Rimer DG. Isolation of group B streptococci from the proximal small intestine of adults. *J Infect Dis*. 1983. 147:776. <https://doi.org/10.1093/infdis/147.4.776>.

15. Francois Watkins LK, McGee L, Schrag SJ, Beall B, Jain JH, Pondo T, Farley MM, Harrison LH, Zansky SM, Baumbach J, Lynfield R, Snippes Vagnone P, Miller LA, Schaffner W, Thomas AR, Watt JP, Petit S, Langley GE. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Infections Among Nonpregnant Adults in the United States, 2008-2016. *JAMA Intern Med*. 2019 Apr 1;179(4):479-488.

16. Camuset G, Picot S, Jaubert J, Borgherini G, Ferdynus C, Foucher A, Maïza JC, Fels O, Poyart C, Poubeau P, Gérardin P. Invasive Group B Streptococcal Disease in Non-pregnant Adults, Réunion Island, 2011. *Int J Infect Dis*. 2015 Jun;35:46-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.04.006>

17. Pérez-Moreno MO, Picó-Plana E, Grande-Armas J, Centelles-Serrano MJ, Arasa-Subero M, Ochoa NC, Led By Mo Pérez-Moreno MOTSGG. Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. *J Med Microbiol*. 2017. 66:454-460 [10.1099/jmm.0.000465](https://doi.org/10.1099/jmm.0.000465)

18. Deutscher M, Lewis M, Zell ER, Taylor TH Jr, Van Beneden C, Schrag S, Active Bacterial Core Surveillance Team. Incidence and severity of invasive *Streptococcus pneumoniae*, group A *Streptococcus*, and group B *Streptococcus* infections among pregnant and postpartum women. *Clin Infect Dis*. 2011. 53:114-123 [10.1093/cid/cir325](https://doi.org/10.1093/cid/cir325).

19. Cho CY, Tang YH, Chen YH, Wang SY, Yang YH, Wang TH, Yeh CC, Wu KG, Jeng MJ. Group B Streptococcal infection in neonates and colonization in pregnant women: an epidemiological retrospective analysis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017. 1684-1182(17)30185-8

20. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J, Lawn JE, Baker CJ, Bartlett L, Cutland C, Gravett MG, Heath PT, Le Doare K, Madhi SA, Rubens CE, Schrag S, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Saha SK, Ip M, Group GBSMCI, GBS Maternal Colonization Investigator Group. Maternal Colonization With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis* .2017. 65(suppl_2):S100-S111

21. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT, Madhi SA, Baker CJ, Bart-

- lett L, Cutland C, Gravett MG, Ip M, Le Doare K, Rubens CE, Saha SK, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Schrag S; Infant GBS Disease Investigator Group. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 6;65:S160-S172.
22. Heath PT, Jardine LA. Neonatal infections: group B streptococcus. *BMJ Clin Evid*. 2014 Feb 28;2014:0323.
23. Reyna Figueroa J, Ortiz Ibarra F, Esteves Jaramillo A, et al. Colonización materna por Streptococcus del grupo B en México: estimación de la prevalencia basada en la revisión bibliográfica. *Ginecol Obstet Mex*. 2007;75:399-403.
24. Cortés H. Prevención de la infección neonatal por estreptococo del grupo B. ¿Es necesaria en nuestro medio? *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2005;56:2318. 9.
25. Costa AL, Lamy Filho F, Chein MB, et al. Prevalência de colonização por estreptococos do grupo B em gestantes atendidas em maternidade pública da região Nordeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30:27480. 10.
26. Palacios-Saucedo G del C, Hernández-Hernández TI, Rivera-Morales LG, Briones-Lara E, Caballero-Trejo A, Vázquez-Guillén JM, et al. Infección perinatal por estreptococo del grupo B: Panorama global, en América Latina y en México. *Gac Med Mex*. 2017;153(3):361-70.
27. El Beitune P, Duarte G, Maffei CML. Colonization by *Streptococcus agalactiae* during pregnancy: maternal and perinatal prognosis. *Braz J Infect Dis*. 2005;9(4):276-82,
28. Crespo-Ortiz MP, Castañeda-Ramirez CR, Recalde-Bolaños M, et al. Emerging trends in invasive and noninvasive isolates of *Streptococcus agalactiae* in a Latin American hospital: a 17-year study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:428
29. Reyna, J, Ortiz F, Beltrán M, et al. Riesgo de infección neonatal temprana en recién nacidos hijos de mujeres embarazadas colonizadas con *Streptococcus agalactiae* serotipo III. *Rev Enfer Infec Pediatr*. 2005; 18:13-7. 22.
30. Six A, Joubrel C, Tazi A, et al. Infections materno-foetales à *Streptococcus agalactiae*. *Presse Med*. 2014;43:706-14.
31. Delgado-Picado, Eugenia, Sáenz-Sánchez, Carmen, & Calderón-Zúñiga, Alberto. (2004). Tasa de Colonización del *Streptococcus Agalactiae* en Gestantes y Neonatos, Hospital de las Mujeres Dr

Adolfo Carit Eva. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*, 25(1-2), 25-32.

32. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Mar - Apr;96 Suppl 1:80-86

33. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Nov 19;59(RR-10):1-36.

34. Puertas-Prieto A, Lara-Oya A, Liébana Martos C, Rodríguez-Granger J, Cobo F, Sampedro A, Padilla A, Gutiérrez-Fernández J, Manzanares-Galán S, Cueto-López M, Rosa-Fraile M, Navarro-Mari JM. *Streptococcus agalactiae*: prevention and vaccine development. *Rev Esp Quimioter*. 2017 Oct;30(5):312-318.

35. Nuccitelli A, Rinaudo CD, Maione D. Group B *Streptococcus* vaccine: state of the art. *Ther Adv Vaccines*. 2015 May;3(3):76-90. doi: 10.1177/2051013615579869. PMID: 26288735; PMCID: PMC4530403.

36. Baker C., Kasper D. Group B streptococcal vaccines. *Rev Infect Dis*. 1985. 7: 458-467.

37. Baker C., Rench M., Edwards M., Carpenter R., Hays B., Kasper D. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B streptococcus. *N Engl J Med*. 1988, 319: 1180-1185.

38. Avci F., Kasper D. How bacterial carbohydrates influence the adaptive immune system. *Ann Rev Immunol*. 2010, 28: 107-130.

39. Paoletti L., Madoff L. Vaccines to prevent neonatal GBS infection. *Semin Neonatol*. 2002, 7: 315-323.

40. Barcaite E., Bartusevicius A., Tameliene R., Kliucinskas M., Maleckiene L., Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008, 87: 260-271.

41. Le Doare K., Heath P. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine*. 2013, 31(Suppl. 4): D7-D12.

42. Rinaudo C., Telford J., Rappuoli R., Seib K. Vaccinology in the genome era. *J Clin Invest*. 2009, 119: 2515-2525.

43. Rappuoli R., Mandl C., Black S., De Gregorio E. Vaccines for the twenty-first century society. *Nat Rev Immunol*. 2011, 11: 865-872.

44. Lindahl G., Stalhammar-Carlemalm M., Areschoug T. Surface proteins of *Streptococcus agalactiae* and related proteins in other bacterial pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2005, 18: 102-127.
45. Brodeur B., Boyer M., Charlebois I., Hamel J., Couture F., Rioux C., et al. Identification of group B streptococcal Sip protein, which elicits cross-protective immunity. *Infect Immun.* 2000, 68: 5610-5618.
46. Cheng Q., Carlson B., Pillai S., Eby R., Edwards L., Olmsted S., et al. Antibody against surface-bound C5a peptidase is opsonic and initiates macrophage killing of group B streptococci. *Infect Immun.* 2001, 69: 2302-2308.
47. Palazzi D., Rench M., Edwards M., Baker C. Use of type V group B streptococcal conjugate vaccine in adults 65-85 years old. *J Infect Dis.* 2004, 190: 558-564.

