



Revista Trimestral
Julio - Agosto - Septiembre
Volumen 7 / Número 3 (2023)
ISSN 2215 - 4949
www.revistacienciaysalud.ac.cr
REDIB DOAJ Latindex

45 ANIVERSARIO UCIMED
REDIB DOAJ Latindex

Revista Trimestral
Enero - Febrero - Marzo
Volumen 7 / Número 1 (2023)
ISSN 2215 - 4949
www.revistacienciaysalud.ac.cr

CIENCIA & SALUD UCIMED
45 ANIVERSARIO UCIMED
Dr. Pablo Guzmán Stein
Médico Cirujano
Revista Cirujano
Revista Trimestral
Abril - Mayo - Junio
Volumen 7 / Número 2 (2023)
ISSN 2215 - 4949
www.revistacienciaysalud.ac.cr
REDIB DOAJ Latindex

Revista Trimestral

Octubre - Noviembre - Diciembre
Volumen 7 / Número 4 (2023)
ISSN 2215 - 4949

www.revistacienciaysalud.ac.cr



UCIMED CIENCIA & SALUD
UCIMED

¡La revista Ciencia & Salud
les desea **felices fiestas!**

CRÉDITOS

Dirección Editorial.

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

Consejo de Redacción.

Dr. Mario Castillo Sánchez
MBA. Adriana Nanne García
Dra. Karla Mora Rodríguez
Dra. Virginia Cozzi
Dr. Esteban Zavaleta Monestel

Comité Científico Asesor.

Dra. Adriana Bolaños Carpio
Dra. Adriana Estrada Norza
Dr. Adrián Guzmán Ramírez
Dra. Carla Subiros Castresana
Dra. Idalia Valerio Campos
Dra. María José Morales Calderón
Dra. Maria Luisa Ávila Agüero

ÍNDICE

- Estudio observacional sobre el control de temperaturas y humedad relativa en vehículos de plataformas móviles que transportan medicamentos, en temporada de verano 2022 en el Gran Área Metropolitana de Costa Rica..... 7
- Reporte de caso: linfoma de Burkitt y síndrome de Guillain Barré en paciente con reciente diagnóstico de VIH.....21
- Embolismo pulmonar agudo: revisión actualizada del abordaje diagnóstico y terapéutico 35
- Comorbilidad cardiaca en epilepsia: una revisión bibliográfica.....51
- Abordaje de artritis séptica en el paciente pediátrico59
- Generalidades y actualización del manejo de anticoagulantes en procedimientos urgentes y electivos 67
- Actualización sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de aspiración de meconio..... 87
- Manejo de la hipertensión en adultos mayores: un reto clínico actual..... 101
- Susceptibilidad inmunológica a las infecciones virales de vía aérea posterior a la pandemia de COVID-19..... 113
- Revisión bibliográfica: impacto del metilfenidato en estudiantes de medicina..... 121
- Tamizaje para cáncer de pulmón: tipos y evidencia..... 129
- Anestesia espinal en operación cesárea de paciente acondroplásica: reporte de caso.....137
- Hematocromatosis hereditaria, una revisión..... 145

Estudio observacional sobre el control de temperaturas y humedad relativa en vehículos de plataformas móviles que transportan medicamentos, en temporada de verano 2022 en el Gran Área Metropolitana de Costa Rica.

Observational study on the control of Temperatures and Relative Humidity in Vehicles of Mobile Platforms that transport medicines in the Greater Metropolitan Area of Costa Rica during 2022 summer season.

Mauricio Abel Miranda Chavarría¹, Adriana Bolaños Carpio²

¹ Farmacéutico, Facultad de Farmacia, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

² Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Mauricio Abel Miranda Chavarría mauabelmiranda2000@gmail.com

RESUMEN

Los servicios de plataformas virtuales han tenido un gran auge después de la pandemia del COVID-19, convirtiéndose en una de las principales formas de comercio y transporte de medicamentos y otros productos de interés sanitario que requieren condiciones controladas de temperatura y humedad relativa. En Costa Rica no existe legislación para regular el transporte de medicamentos por medio de servicios de plataformas móviles o servicios express. En este trabajo se realizó una simulación con 3 diferentes contenedores, dos de plataformas móviles y uno fabricado para el transporte de medicamentos, para evaluar si cumplen con condiciones de temperatura y humedad relativa según la legislación para droguerías. Los datos obtenidos se analizaron con la Prueba H de Kruskall-Wallis. La hipótesis original que sugiere que los contenedores de plataformas móviles no son aptos para el envío de medicamentos, no se cumple debido a la falta de datos concluyentes.

Palabras clave: Legislación farmacéutica, Temperatura, Humedad Relativa, Transporte y Almacenamiento de Medicamentos, Plataformas móviles.

ABSTRACT

Virtual platform services have boomed after the COVID-19 pandemic, becoming one of the main forms of commerce and transportation that includes medicines and other products of health interest that require controlled conditions of temperature and relative humidity. In Costa Rica there is no legislation to regulate the transportation of medicines through mobile platform services or express services. In this work, a simulation was carried out with 3 different containers, two used on mobile platforms and one manufactured for transportation purposes, to evaluate whether they comply with temperature and relative humidity conditions according to drugstore legislation. The data obtained were analyzed with the Kruskall-Wallis H Test. The original hypothesis,

Cómo citar:

Miranda Chavarría, M. A., & Bolaños Carpio, A. . Estudio observacional sobre el control de temperaturas y humedad relativa en vehículos de plataformas móviles que transportan medicamentos, en temporada de verano 2022 en el Gran Área Metropolitana de Costa Rica. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.572>

Recibido: 20/Dic/2022

Aceptado: 04/Dic/2023

Publicado: 14/Dic/2023



which suggests that mobile platform containers are not suitable for shipping medicines, is not met due to a lack of conclusive data.

Keywords: Pharmaceutical legislation, Temperature, Relative Humidity, Transport and Storage of Medicines, Mobile Platforms.

INTRODUCCIÓN

Las plataformas móviles a domicilio han tenido un rotundo éxito en la época moderna con los celulares inteligentes (Parra, 2021), cuyo potencial uso está en el transporte de alimentos y otros materiales; sin embargo, también se usa el servicio para el transporte de medicamentos que se venden y dispensan algunas farmacias asociadas y han tenido un gran auge durante y después de la pandemia del COVID-19 [1].

En el caso de Costa Rica, no ha sido la excepción y en términos reglamentarios, en la actualidad aún no existen documentos o directrices oficiales de ninguna institución que indiquen los requisitos de cómo se deben transportar y distribuir los fármacos en dichas plataformas móviles a domicilio.

Es conocido que los medicamentos pueden sufrir diferentes cambios por el calor, el frío, la humedad y otros factores. Como lo indica la Organización Panamericana de Salud (2006) pueden ser alterados por las condiciones ambientales y cambiar sus propiedades fisicoquímicas y así su efectividad y seguridad [2]. También (Loftsoon, 2014) ha documentado los diferentes mecanismos de degradación que sufren los fármacos por las condiciones externas y que aceleran la pérdida de sus propiedades químicas y físicas [3].

El objetivo de este trabajo consistió primero en revisar la regulación vigente sobre el transporte de medicamentos en Costa Rica y, después, realizar una simulación de las condiciones de transporte de estos en los contenedores usados por las plataformas móviles y compararlas con las de un contenedor fabricado especialmente para este fin, en el Gran Área Metropolitana y en el verano del año 2022.

Hipótesis

Los contenedores de plataformas móviles que transportan medicamentos no cumplen con las condiciones de temperatura y humedad establecidas en la legislación nacional para el transporte y distribución de los fármacos en comparación con un contenedor fabricado especialmente para este fin.

Marco teórico

En materia de transporte de medicamentos, la regulación costarricense cuenta desde el 2013 con el Reglamento de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución de Medicamentos en Droguerías (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2013). Este reglamento deja en claro las directrices para almacenar y transportar medicamentos en las droguerías [4]. En cuanto al personal, en el punto 8.3 menciona que el personal involucrado en transporte de medicamentos debe recibir capacitación en Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución (BPAD), seguridad ocupacional y capacitación específica para su función. Con respecto a la documentación, en el capítulo 10 indica que deben existir registros de condiciones de almacenamiento y transporte, incluyendo monitoreo de temperatura cuando es necesario y de condiciones de transporte especiales. También incluye un capítulo completo de transporte, cuyos puntos principales se detallan a continuación:

- El transportista debe conocer las condiciones de transporte relevantes, incluidas en el etiquetado, para que las mantenga durante el transporte.
- Los medicamentos se deben transportar manteniendo su integridad, sin contaminar y sin contaminarse con otros compuestos; por lo tanto se prohíbe compartir el transporte con sustancias peligrosas.

- Se deben evitar derrames, roturas u otros.
- Los vehículos deben ser cerrados, limpios y de un material que no afecte la integridad de los medicamentos.
- Los medicamentos que requieren refrigeración deben ser transportados con monitores de temperatura para no romper la cadena de frío.
- No se deben transportar en servicios de encomiendas o transporte público.

Con respecto a la estabilidad, se cuenta con el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos para Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano (Consejo de Ministros de Integración Económica, 2010) [5]. Este reglamento, como su nombre lo indica, establece los parámetros para realizar los estudios de estabilidad de medicamentos para la zona climática IV, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2021). Esto significa que, para que los medicamentos sean estables en zonas geográficas cálidas/húmedas, como nuestro país, deben cumplir con parámetros de temperatura y humedad relativa de 30° C \pm 2° C, 65 a 75%, respectivamente [5].

Según (Ekta Tembhare, 2020), la estabilidad de los medicamentos es el periodo en el que un producto farmacéutico conserva las mismas propiedades y características de fabricación [6] y, por esto, en los estudios de estabilidad se exageran las condiciones para verificar cómo afectan a los medicamentos. En la Tabla 1 se muestran las consecuencias que puede provocar una alta temperatura, según la clasificación realizada por Mazaramboz, 2017 [7].

Tabla 1: Propiedades de los medicamentos que se pueden ver afectadas por las altas temperaturas (Mazaramboz, 2017) [7].

Propiedades	Consecuencias
Químicas	Pueden producirse reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis, racemización, descarboxilación, polimerización, evaporación de disolventes, volatización de aceites esenciales y destrucción de sustancias termolábiles como las proteínas.
Físicas	Pueden alterarse algunas propiedades originales como apariencia, uniformidad, etc.
Terapéuticas	Pueden modificarse los efectos terapéuticos.
Toxicológicas	Pueden ocurrir cambios en la toxicidad por formación de productos tóxicos.

Como se puede inferir, un aumento de la temperatura produce un aumento de la velocidad de degradación y se alteran las propiedades del medicamento que en este caso produciría un efecto perjudicial a los pacientes en lugar de beneficiarlos.

Otro concepto importante es el de temperatura ambiente. Algunos autores como Bovaíra (2004) definen la temperatura ambiente para un almacenamiento seguro, eficaz y de calidad como la comprendida entre +15°C y +25°C, admitiendo de forma ocasional temperaturas de hasta +30°C [8]. Según lo que indican los reportes de clima (Carranza, 2016) para nuestro país, el Gran Área Metropolitana de Costa Rica presenta un periodo seco de diciembre a marzo y uno lluvioso de mayo a octubre así como uno de transición de abril y noviembre [9].

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio consta de dos partes. La primera consistió en una revisión de la legislación costarricense existente con respecto al transporte de medicamentos. En la segunda parte, se realizaron simulaciones de envío de medicamentos en el Área Metropolitana (San José, Alajuela, Heredia y Cartago) entre marzo y mayo de 2022, usando dos contenedores de plataformas móviles, denominados CO-A y CO-B y otro especialmente fabricado para este fin, CO-Z, aprobado para transporte de medicamentos según la Organización Panamericana de la Salud (s.f.) [10]. Los tres contenedores tenían dimensiones similares. Las características de cada uno se pueden observar en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de los contenedores usados en la simulación [11], [12].

Contenedor	Características
CO-A	Contenedores de uso comercial para el transporte de diferentes productos en plataformas móviles, inclusive medicamentos. El forro interno está compuesto por 100% de aluminio, el material del exterior es 70% de PCV y 30% de poliéster, el relleno está constituido por 100% de poliéster.
CO-B	
CO-Z	Contenedor hermético especialmente diseñado para transporte y carga de medicamentos. Fabricado en polietileno y aislado con espuma de poliuretano sin CFC ni HCFC.

Fuente: Fichas técnicas. (Melform, 2022) [11].

(Appetito Veinticuatro Costa Rica Limitada, 2022) [12].

Se creó un protocolo de transporte basado en el establecido por la World Health Organization (2015), se realizaron cronogramas, se definieron 6 rutas, cada contenedor se probó en estas y en el mismo rango de hora del día. El transporte fue individual y directo, sin viajes compartidos. Los detalles de las rutas se pueden observar en la Tabla 3 [13].

Para recolectar los datos se usó un termohigrómetro digital de marca InTemp CX450 (Onset In Temp, 2022) calibrado, el cual se usó con todos los contenedores y rutas [14]. Se ajustó para tomar mediciones cada 2

minutos y se establecieron alarmas entre 15° y 30° C y mayor de 60% para la humedad relativa. Para efectos de la simulación, se estableció que, si algún dato presentaba temperatura mayor a 30° C o humedad relativa mayor a 60%, se consideraba como un parámetro no adecuado para los medicamentos.

Se contó con un transportista que realizó el viaje en motocicleta con cada contenedor según los cronogramas y las rutas.

Tabla 3. Rutas y horarios para simular el transporte de medicamentos (Google, LLC, 2022) [15].

Lugar de salida	Lugar de llegada	Minutos aproximados por ruta (Google, LLC, 2022) [15]	Kilómetros recorridos (Google, LLC, 2022) [15]	Horario
Sabana oeste	A - San Pedro	55 minutos	11,4 km	Entre las 10:30 am y 12:30 pm GMT-6.
Sabana oeste	B - Alajuela	60 minutos	10,4 km	
Sabana oeste	C - Heredia	60 minutos	14,4 km	
Sabana oeste	D - Cartago	90 minutos	31,0 km	
Sabana oeste	E - Desamparados	50 minutos	10,1 km	

También se monitoreó la temperatura en los lugares y a las horas de la simulación para evaluar si alguna condición atmosférica pudiera afectar los resultados [16].

Una vez terminada la ruta, se descargaron los datos y se reseteó el termohigrómetro para el siguiente día. Con todos los datos completos, se procedió a analizarlos.

Resultados

Al hacer la revisión de la legislación local, la máxima regulación en salud de nuestro país es la Ley General de Salud (Ministerio de Salud de Costa Rica, 1974, 2022), la cual no menciona ningún artículo sobre el transporte de medicamentos. Sin embargo, en el artículo 123, apoya el hecho de prevenir su alteración al establecer que toda persona que mantenga o almacene medicamentos, deberá almacenarlos y empacarlos de manera “que impidan el deterioro, la adulteración, la falsificación de los medicamentos, así como el desarrollo de condiciones riesgosas para la salud de las personas”. Con respecto al transporte, esta ley menciona transporte de productos alimenticios (artículo 225) y sus materias primas (artículo 236), sustancias o productos tóxicos (artículo 240), plaguicidas (artículo 244) y sustancias radioactivas (249). No hace referencia a transporte de medicamentos [17].

La legislación que específicamente regula el transporte de medicamentos es la de las Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución; sin embargo, el alcance de este reglamento es para todas las droguerías del país y no abarca el transporte en plataforma móviles u otros medios usados por las farmacias de comunidad.

Se realizó una entrevista con la Fiscal del Colegio de Farmacéuticos (Olga Esquivel, 2022) en la que indica que en Costa Rica existe un vacío legal para regular este tipo de actividades y que no hay una institución responsable en este momento, para ordenar o monitorear el transporte por este medio [18].

En cuando a la revisión de legislaciones internacionales, que se realizó para Iberoamérica, se encontró que desde 2006, la ley 29 de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios de España, se adelantó a lo que vendría años más tarde con las plataformas móviles al prohibir en el artículo 2, inciso 5 “la venta por correspondencia y por procedimientos telemáticos de medicamentos y productos sanitarios sujetos a prescripción, y la venta a domicilio y cualquier tipo de venta indirecta al público” [19]. Como ejemplo de procedimientos telemáticos podemos mencionar el ingresar a una plataforma móvil y comprar un medicamento para ser enviado a la casa.

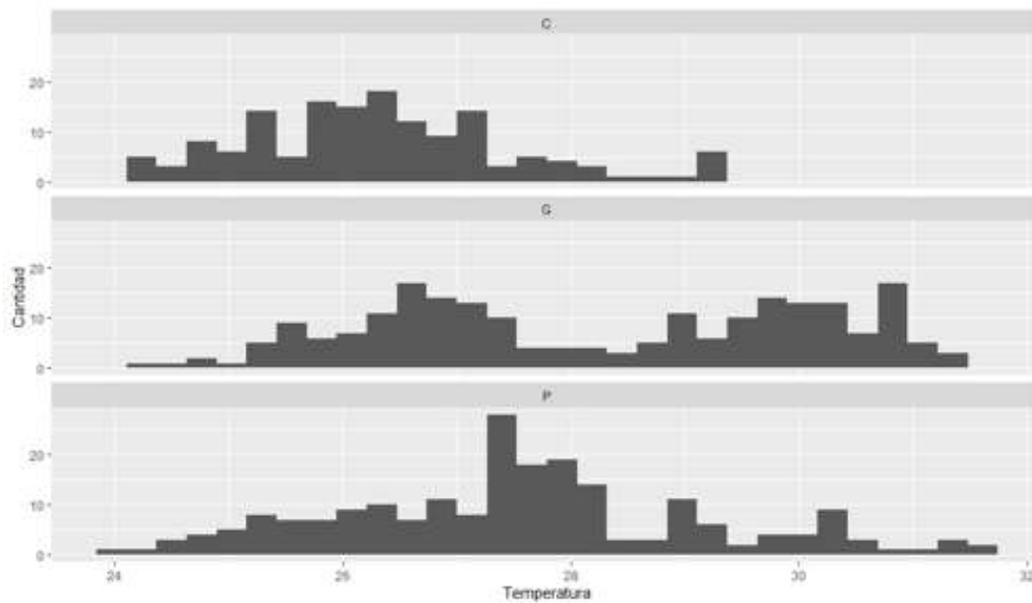
Otros ejemplos de normativas encontradas que regulan de alguna forma el comercio electrónico de medicamentos son las siguientes; sin embargo, debemos aclarar que no establecen criterios para transporte en vehículos de plataformas móviles:

- En Argentina se prohíbe la comercialización de medicamentos por vía postal, telefónica y electrónica [20].
- En Brasil desde el 2009 se permite a las farmacias previamente habilitadas, la comercialización de medicamentos de venta libre y bajo prescripción por medios electrónicos [20].
- En Colombia desde el 2022 se establecieron las disposiciones para la venta de productos médicos bajo prescripción médica a través de plataformas web autorizadas [20].
- En Chile, desde el 2020 se permite a las farmacias, previamente autorizados, vender medicamentos de venta libre y bajo prescripción por medios electrónicos, pero deben garantizar las condiciones de transporte [20].

Con respecto a las simulaciones, estas se realizaron sin ningún contratiempo entre marzo y mayo de 2022 y en las rutas establecidas en la Tabla 3. Mediante Accuweather (AccuWeather, 2022) se registraron las temperaturas diarias en los lugares y horas en que se realizó el muestreo de datos y no se obtuvo ninguna evidencia de condición atmosférica o temperatura anormal [16]. Con los datos recolectados, se crearon histogramas de temperatura y humedad relativa (HR), que evidenciaron un comportamiento de distribución no normal. En este caso se realizó la prueba H de Kruskal-Wallis, que se usa para comparar 2 o más muestras independientes de igual o diferente tamaño de muestra.

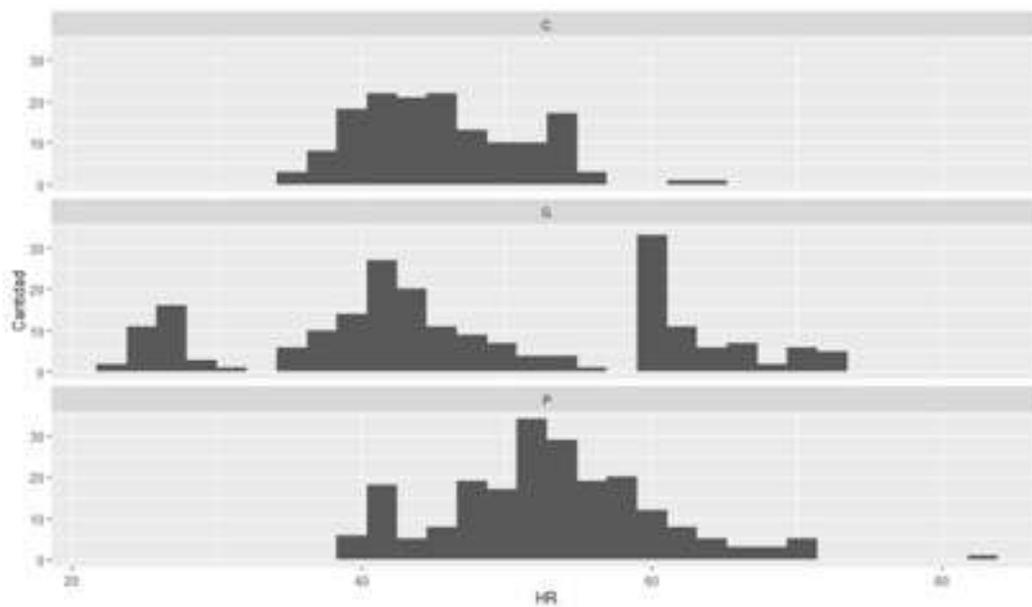
Esta prueba está dirigida para comparar datos de distribución no normales, o sea para datos no paramétricos de análisis de varianza de un factor y comprobar si existe diferencia en la distribución de los datos. Además, se utilizó la prueba de Wilcoxon para comparar el rango medio de dos muestras relacionadas y determinar si existe diferencias entre dichas muestras que, en el caso de este estudio, son las temperaturas y HR de los contenedores usados durante la simulación del transporte.

Figura 1. Histograma de temperaturas



Fuente: Elaboración propia, basada en los datos recolectados en la investigación.

Figura 2. Histograma de humedad relativa



Fuente: Elaboración propia, basada en los datos recolectados en la investigación.

Se usa la Prueba H de Kruskal-Wallis para la temperatura y la HR para saber si existen diferencias
Temperatura

Al comparar los datos de cada contenedor, se obtuvo que el Chi cuadrado de Kruskal-Wallis fue de 102,42, $df = 2$, $p\text{-value} < 0,0000$.

Como se observa en la Tabla 4, el valor de p es muy pequeño. Esto indica que existen diferencias entre los rangos promedio de los contenedores.

También se realizó la comparación de datos usando la prueba de Wilcoxon con corrección continua y se obtuvo que existen diferencias significativas entre las temperaturas de cada par de contenedores.

Tabla 4. Valores de p para los contenedores usados en la simulación según la prueba de Wilcoxon

Contenedores	CO-Z	CO-A
CO-A	0,0000	0,0000
CO-B	0,0000	0,0023

Al obtener valores de p menores a 0,05 (valores de p ajustados con el método de Bonferroni) para el contenedor CO-Z con respecto al CO-A, y CO-Z con respecto a CO-B, se comprueba que todas las temperaturas tomadas de los contenedores son significativamente diferentes entre sí.

Tabla 5. Temperaturas promedio para los contenedores usados en la simulación

Contenedor	Temperatura promedio (°C)	Desviación Estándar	Mediana
CO-Z	26,32	0,6255	26,55
CO-A	28,25	1,5189	28,28
CO-B	27,55	0,5769	27,54

Como se observa en la Tabla 5, en promedio, el contenedor CO-Z mantiene la temperatura en 26,3°C, mientras que el CO-A y el CO-B en 28,3 y 27,6 ° C, respectivamente. Esto señala que los 3 contenedores serían aptos para mantener la temperatura en menos de 30 grados Celsius, independientemente de la ruta.

Humedad relativa

Con respecto a la humedad relativa, al comparar los datos de cada contenedor, se obtuvo que el Chi cuadrado de Kruskal-Wallis fue de 66,073, df = 2, p-value = 4,491e-15.

Como se observa en la Tabla 6, el valor de p también es muy pequeño lo que indica que hay diferencias entre al menos un par de los rangos promedio de los contenedores.

También se realizó la comparación de datos usando la prueba de Wilcoxon con corrección continua y se obtuvo que no existen diferencias entre CO-Z y CO-A, pero sí existen diferencias entre CO-Z y CO-B y también entre CO-A y CO-B.

Tabla 6. Valores de p para los contenedores usados en la simulación según la prueba de Wilcoxon

Contenedores	CO-Z	CO-A
CO-A	1	0,0000
CO-B	0,0000	0,0000

La tabla anterior muestra que el CO-Z y el CO-A no presentan diferencias significativas en términos de mantener la HR; sin embargo, el CO-B se diferencia del CO-A y CO-Z.

En la **Tabla 7**, en promedio, el contenedor CO-Z mantiene la HR en 45,6%, mientras que el CO-A y el CO-B en 47,2 y 53,0%, respectivamente. Esto indica que CO-B tiende a mantener la HR un poco más alta que los otros contenedores.

Tabla 7. Humedad relativa promedio para los contenedores usados en la simulación

Contenedor	Humedad relativa (%)	Desviación Estándar	Mediana
CO-Z	45,61	3,1237	43,96
CO-A	47,18	12,2874	46,67
CO-B	52,97	6,1536	51,80

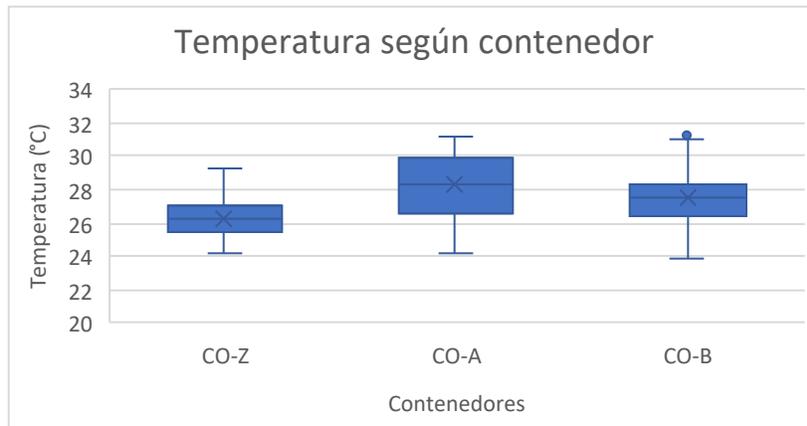
Intervalos de confianza

En los intervalos de confianza de la temperatura se observa que no sigue la distribución normal (mediana = 27,42507), con un porcentaje de confianza del 95% y se obtuvo: límite inferior: 27,25999 y límite superior: 27,59499. Con respecto a la humedad relativa (mediana = 48,89999) se calcularon los intervalos de confianza, con un porcentaje del 95% y se obtuvo: límite inferior: 48,03499 y límite superior: 49,77002.

Distribución de los datos

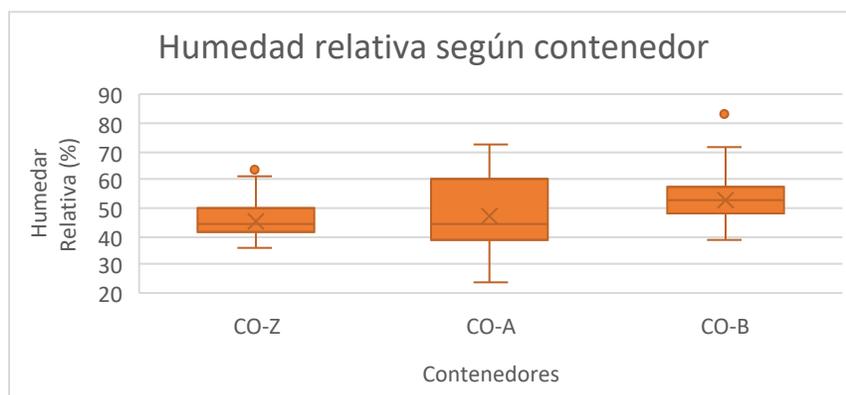
En cuanto a la distribución de datos, al agruparlos mediante gráficos de caja, en las Figuras 3 y 4 se observa que a pesar de que la temperatura y HR se encuentran distribuidas dentro de los rangos establecidos, existen valores atípicos (outliers), fuera de los rangos. Esto confirma, que los 3 contenedores pueden tener alteraciones de temperatura durante la simulación del transporte de medicamentos según los datos obtenidos.

Figura 3: Temperatura según contenedor de transport



En la Figura 3 se observan los datos de la tabla 5 graficados, y se muestra que los CO-A y CO-B presentan temperaturas mayores de 30° C (por ejemplo, existen valores de 31,24 °C para CO-A y 31,54° y 31,23 °C para CO-B); lo cual es signo de que los contenedores no siempre transportan medicamentos a temperaturas óptimas.

Figura 4. Humedad relativa según contenedor de transporte



Con respecto a la humedad relativa, en la Figura 4, que grafica los datos de la Tabla 7 se observa que el contenedor CO-Z presenta valores fuera de rango, 63,79% y CO-B presenta uno de 83,34%. Con respecto a los valores del contenedor CO-A, presenta una mayor variabilidad tanto por su baja y alta HR; sin embargo, no sobrepasa el porcentaje de 60%.

Discusión de Resultados

El análisis realizado permitió observar que los 3 contenedores poseen una mediana de temperatura y HR dentro de los límites aceptables según la legislación local de transporte para distribuidoras, que es con la que se trabajó en este estudio. En otras palabras, los 3 contenedores si mantendrían la temperatura menor a 30 °C y la HR menor a 60%, siempre y cuando se cumpla la misma simulación que se realizó y en condiciones climatológicas similares, con entrega entre las 10:30 a.m. y 12 m.d., por las mismas rutas y en una entrega individual y directa, sin hacer viajes compartidos. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que los servicios de las plataformas móviles no son únicamente para transporte de medicamentos de forma directa e individual. Se realizan viajes con alimentos fríos y calientes y con todo tipo de productos, además, para optimizar el

tiempo se hacen rutas compartidas que aumentan el tiempo de exposición a las condiciones ambientales y podrían afectar las características del medicamento.

Los datos mostraron algunos valores fuera del rango de temperatura aceptable. Se evidenció en los contenedores CO-A y CO-B, temperaturas mayores a 30°C por lo que no serían aptos para transportar fármacos. En cuanto a la HR, CO-Z y CO-B presentaron algunos valores mayores de 60%, no aptos para el transporte de medicamentos. Sin embargo, el riesgo de sufrir alguna alteración en la calidad del producto es bajo ya que fueron datos aislados y durante poco tiempo.

En cuanto a la revisión bibliográfica, no se encontraron otras publicaciones a nivel nacional o internacional sobre el transporte de medicamentos en los vehículos de plataformas móviles que apoyaran o refutaran lo presentado en este trabajo.

CONCLUSIÓN

Los contenedores de plataformas móviles no mantendrían temperaturas menores a 30 °C y HR menores a 60%, según la legislación nacional para droguerías, debido a que por la naturaleza del servicio no cumplirían con los criterios de la simulación realizada en este trabajo. Sin embargo, debido al tamaño limitado de la muestra (solo 6 simulaciones), no es posible afirmar de manera concluyente que estos contenedores no son aptos para el envío de medicamentos. La muestra es insuficiente para establecer una generalización sólida.

Los resultados de la simulación indican que el contenedor fabricado para el transporte de medicamentos mantuvo las condiciones de temperatura adecuadas en todas las simulaciones realizadas; sin embargo, en una de ellas se obtuvo una HR mayor al 60%. Esto sugiere que es confiable y adecuado para este propósito, siempre y cuando se logre controlar de alguna forma la HR.

La hipótesis original, que sugiere que los contenedores de plataformas móviles no son aptos para el envío de medicamentos, no se cumple debido a la falta de datos concluyentes. Es importante reconocer, como se indicó anteriormente, que una muestra tan pequeña no es suficiente para afirmar con certeza que los contenedores de plataformas móviles son inadecuados.

Existe un vacío legal en la legislación costarricense sobre este tema. No se encontraron publicaciones o legislaciones sobre el transporte de medicamentos en vehículos de plataformas móviles a nivel nacional ni iberoamericano y tampoco se encontró alguna simulación de condiciones parecida a la realizada en este trabajo. Consideramos que, tal como lo indica (Mora Mata, 2023) la mejor estrategia es regular el servicio, en lugar de prohibirlo [21].

Este trabajo constituye una primera aproximación a este respecto que podría usarse de base para la generación de protocolos de transporte o de otro tipo de acciones.

Se recomienda trabajar en protocolos para que los establecimientos farmacéuticos que dispongan de servicio express de medicamentos o que usen los vehículos de las plataformas móviles puedan asegurar a sus pacientes que los medicamentos se les envían cumpliendo con lo establecido en la etiqueta del producto.

Limitaciones del estudio

La muestra fue muy pequeña por lo que los resultados no pueden generalizarse. Para tener resultados más fidedignos se debería realizar un mapeo de temperatura y HR formal, dentro de ambos tipos de contenedores y en condiciones reales, siguiendo los parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud para este tipo de actividad.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parra, R. (2021). Covid-19 disparó ventas de medicamentos por e-commerce en México y América Latina. DLP News. Obtenido de: <https://dplnews.com/covid-19-disparo-ventas-de-medicamentos-por-e-commerce-en-mexico-y-america-latina/>
2. Organización Panamericana de Salud. (2006). Curso de gerencia para el manejo efectivo del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Módulo III: Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud. Obtenido de: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51774>
3. Loftsoon. (2014). Drug stability for pharmaceutical scientists. En L. T, Principles of drug degradation (págs. 5-62). Academic Press, Elsevier
4. Ministerio de Salud de Costa Rica. (2013). Reglamento de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución de Medicamentos en Droguerías. Obtenido de La Gaceta: https://www.imprentanacional.go.cr/pub/2013/05/27/ALCA96_27_05_2013.pdf
5. Consejo de Ministros de Integración Económica. (13 de diciembre de 2010). Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano. Obtenido de Sistema Costarricense de Información Jurídica: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=70606&nValor3=85364&strTipM=TC
6. Tembhare, E., Gupta, K. R., & Umekar, M. J. (2019). An Approach to Drug Stability Studies and Shelf-life Determination. Archives of Current Research International, 19(1), 1-20. <https://doi.org/10.9734/acri/2019/v19i130147>
7. Mazaramboz, B. C. (2017). Nuevas Tendencia en la predicción de la estabilidad de medicamentos. Universidad Complutense, 2-18. <https://docta.ucm.es/rest/api/core/bitstreams/dd29df49-49ee-434e-b18a-6e66cd3046dc/content>
8. Bovaíra, J. e. (2004). Conservación de medicamentos termolábiles. Cartagena, Madrid: Hospital Universitario Virgen de Arrixaca. Obtenido de: <https://www.sefh.es/pdfs/ConservacionDeMedicamentos.pdf>
9. Carranza, A. M. (abril de 2016). Capítulo 5: Los climas de Costa Rica. Obtenido de <https://multimedia.uned.ac.cr/pem/climatologia/creditos.html>

10. Organización Panamericana de Salud. (s.f). Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que. Obtenido de paho.org: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/5_Anexo_5_del_informe_34.pdf
11. Melform. (2022). SISTEMI PER IL TRASPORTO E STOCCAGGIO A TEMPERATURA CONTROLLATA. Obtenido de Melform, Right Temperature Worldwide: <https://www.melform.com/>
12. Appetito Veinticuatro Costa Rica Limitada. (2022). Etiqueta de Ficha técnica. Escazú, San José, Costa Rica.
13. World Health Organization. (2015). Cualificación de Envío de Contenedores. Technical supplement to WHO Technical Report Series, 5-23.
14. Onset InTemp. (2022). InTemp App. Obtenido de <https://www.onsetcomp.com/intemp/>
15. Google, LLC. (2022). Google Maps. Obtenido de <https://www.google.com/maps/@9.9392649,-84.1511486,12z>
16. AccuWeather. (marzo, abril y mayo de 2022). AccuWeather: Local, National, & Global Daily Weather Forecast. Obtenido de <https://www.accuweather.com/>
17. Ministerio de Salud de Costa Rica. (1974, 2022). Ley General de Salud. Obtenido de: https://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=6581
18. Olga Esquivel, R. M. (15 de febrero de 2022). Investigación sobre Regulación de servicios de plataformas móviles en el transporte de medicamentos. (M. A. Ch, Entrevistador)
19. Gobierno de España, Boletín Oficial del Estado (2006, 2015). Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Obtenido de: <https://www.boe.es/eli/es/l/2006/07/26/29/con>
20. Rojas-Cortés R, Gorordo M, Vahos J, Galindo Wehdeking R, Saavedra H, Heredia A et al. Regulación de la venta de productos médicos por Internet: experiencias y estrategias para Latinoamérica. Rev Panam Salud Publica. 2023;47:e81. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.81>
21. Mora Mata, R. (2019). ¿Podría una normativa regular la venta de medicamentos a través de Uber Eats? Semanario Universidad. Obtenido de: <https://semanariouniversidad.com/bloque1/podria-una-normativa-regular-la-venta-de-medicamentos-a-traves-de-uber-eats>.

Reporte de caso: linfoma de Burkitt y síndrome de Guillain Barré en paciente con reciente diagnóstico de VIH.

Case report: Burkitt's lymphoma and Guillain Barré syndrome in a patient with a recent diagnosis of HIV.

Paola Ferrandino Jiménez¹, Meylin Montero Castillo ², Mariosby Navas Contreras ³, Timi Rapidel Chacón ⁴

1, 2 Médico Residente, Geriatria y Gerontología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

3 Médico General, Urgencias, Hospital Metropolitano, San José, Costa Rica.

4 Médico General, Residente de Pediatría, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Mariosby Navas Contreras mariosbynavas@gmail.com

RESUMEN

El artículo que presentamos entrega el caso de un paciente masculino de 45 años de edad, con reciente diagnóstico de VIH con linfoma de Burkitt y síndrome de Guillain Barré, con la finalidad de estudiar, a partir de estudios previos, su sintomatología, diagnóstico y pronóstico para brindar un manejo adecuado que permita incrementar la esperanza y la calidad de vida de las personas infectadas. La infección por VIH es considerada a nivel global como uno de los problemas de salud pública con mayor relevancia, debido también al surgimiento de otras enfermedades y complicaciones infecciosas que representan problemas para la salud como son el riesgo de aparición de neoplasias malignas a consecuencia de una inmunidad celular deteriorada, entre estas los linfomas no Hodgkin (LNH), que son las neoplasias más frecuentemente observadas en este grupo de pacientes y considerada una enfermedad definitoria de Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA), cuyo linfoma B difuso de células grandes y el linfoma de Burkitt son las variantes más comunes. Adicionalmente, los trastornos neuromusculares como el síndrome de Guillain Barré (SGB), constituyen otro grupo de complicaciones relacionadas al VIH que, aunque no resultan ser tan frecuentes, deben hacer sospechar de la presencia de infección por VIH. Incluso se revela que existe una posible relación patogénica que vincula estas tres patologías, asociada con la existencia de SGB paraneoplásico, principalmente asociado con linfomas. Estas entidades pueden representar complicaciones para los pacientes con esta condición, por lo tanto, realizar un diagnóstico oportuno resulta esencial.

Palabras clave: VIH, SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, síndrome de Guillain Barré.

Cómo citar:

Ferrandino Jiménez, P., Montero Castillo, M., Navas Contreras, M., & Rapidel Chacón, T. . Reporte de caso: linfoma de Burkitt y síndrome de Guillain Barré en paciente con reciente diagnóstico de VIH. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.594>

Recibido: 07/Dic/2022

Aceptado: 25/Oct/2023

Publicado: 14/Dic/2023



ABSTRACT

Infection by the human immunodeficiency virus (HIV) represents a global public health problem, however, due to the intervention of antiretroviral therapy (ART), infectious complications have been displaced and other problems have become more important, such as the risk of appearance of malignant. The article that we present presents the case of a 45-year-old male patient, with a recent diagnosis of HIV with Burkitt's lymphoma and Guillain Barré syndrome, with the purpose of studying his

symptoms, diagnosis and prognosis from previous studies. purpose of providing adequate management that allows increasing the hope and quality of life of infected people. HIV infection is considered globally as one of the most relevant public health problems, also due to the emergence of other infectious diseases and complications that represent health problems, such as the risk of malignant neoplasms as a consequence. of impaired cellular immunity. Among these, non-Hodgkin lymphomas (NHL), which are the most frequently observed neoplasms in this group of patients, even considered a defining disease of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), being diffuse large B-cell lymphoma and lymphoma of Burkitt the most common variants. Additionally, neuromuscular disorders, such as Guillain Barré syndrome (GBS), constitute another group of complications related to HIV, which, although they are not so frequent, should lead to suspicion of the presence of HIV infection. It is even revealed that there is a possible pathogenic relationship that links these three pathologies, associated with the existence of paraneoplastic GBS, mainly associated with lymphomas, these entities can represent complications for patients with this condition, therefore, making a timely diagnosis is essential.

Keywords: HIV, AIDS, non-Hodgkin's lymphoma, Burkitt's lymphoma, Guillain Barré syndrome.

INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas de salud pública mundial con mayor relevancia hoy día es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) por sus implicaciones a nivel individual y social. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1) existen alrededor de 38,4 millones de personas viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en todo el mundo, de los cuales un aproximado de 3,7 millones de portadores del virus son población de América Latina.

Sin embargo, debido a las posibilidades en aumento de políticas que coadyuvan a la prevención, diagnóstico, el tratamiento y la atención eficaz de sus complicaciones se ha convertido en un problema de salud crónico que permite a las personas que viven con el virus llevar una vida larga y saludable. No obstante, debido al deterioro de la inmunidad celular, la predisposición al desarrollo de neoplasias y de alteraciones neurológicas, como el síndrome de Guillain Barré, va en aumento (3,14). Debido a lo anterior los pacientes con VIH, deben recibir atención especial por las enfermedades linfoproliferativas y complicaciones neurológicas, ya que usualmente son condiciones agresivas que demandan tratamientos de alta complejidad y que requieren un manejo multidisciplinario (3,8). Es por ello que el conocimiento de casos con estas particularidades aporta a su tratamiento, lo que redundará en brindar una mayor atención a los pacientes con estas patologías.

En este artículo, se presenta el caso de un paciente masculino de 45 años de edad con reciente VIH, quien presenta múltiples complicaciones como linfoma de Burkitt y el síndrome de Guillain Barré.

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 45 años, profesional universitario, soltero, con un diagnóstico de infección por VIH dos meses previos, el cual aún no había iniciado terapia con antirretrovirales, sin historia de tabaquismo, toxicomanías y sin transfusiones ni hospitalizaciones previas.

El paciente consulta al servicio de emergencias del Hospital San Juan de Dios, por un cuadro de dos semanas de evolución de intolerancia a la vía oral progresiva, además de pérdida de peso cuantificada en 10 kg en un tiempo de 3 meses, malestar general y mialgias generalizadas. Previamente, el paciente había consultado en varias ocasiones por estos síntomas, documentándose en la última ocasión candidiasis oral que amerita

tratamiento con fluconazol. En ese momento se realiza ingreso para completar estudios y valorar inicio de terapia antirretroviral (TARV).

A su ingreso al salón de infectología el paciente se describe alerta y orientado en tres esferas, deambulando libremente, deshidratado, con datos de mucositis grado 1 según la clasificación de la organización mundial de la salud (OMS) y candidiasis oral leve persistente, sin referir odinofagia, disfagia ni dolor retroesternal. A nivel de cuello no se encuentran adenopatías palpables, a nivel cardiopulmonar con ruidos cardiacos rítmicos y sin soplos y campos pulmonares con murmullo vesicular presente bilateral y sin ruidos agregados. El abdomen se encuentra blando depresible, no doloroso a la palpación, sin visceromegalias ni masas palpables y movilizándolo adecuadamente las 4 extremidades. En el examen neurológico, los pares craneales no presentan alteraciones y la sensibilidad y la fuerza motora se encuentran conservadas en las 4 extremidades.

Se realizan exámenes de laboratorio generales (Tabla 1) de los cuales destaca una anemia microcítica, una carga viral por VIH en 672 000 copias/mL y linfocitos T CD4+ en 377 células/mL, con serologías virales por hepatitis B y C negativas, un VDRL no reactivo, pruebas de coagulación, función renal, función hepática y función tiroidea normales, además de un examen general de orina sin alteraciones. Además, se realiza una gastroscopia para intentar esclarecer el origen de la intolerancia a la vía oral, en la que se describe únicamente una gastritis eritematosa antral.

Durante los días siguientes, el paciente cursa estable, con mejoría de los síntomas que presentaba al ingreso asociado con tratamiento sintomático, pero refiere disminución de la fuerza muscular de predominio distal en miembros inferiores al realizar actividades cotidianas como vestirse, esta debilidad presenta una evolución intrahospitalaria tórpida de pocos días, que lo lleva a presentar una caída desde sus propia altura y posteriormente imposibilidad de ponerse de pie, acompañado de parestesias en miembros inferiores y en manos. Es valorado por el servicio de neurología del hospital quien describe una disminución de la fuerza motora (3/5 a nivel de miembros inferiores y 4/5 a nivel de miembros superiores), reflejos osteotendinosos abolidos con excepción del reflejo bicipital, el cual se encuentra disminuido e hipoestesia en guante y calcetín.

Se decide realizar un estudio de velocidades de conducción nerviosa y una punción lumbar. En el primero, se reportan hallazgos compatibles con polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda (Tabla 2). En la punción lumbar se obtiene un líquido incoloro y transparente, con 517 linfocitos, 6 crenocitos, con hipoglucorraquia, globulinas positivas, una deshidrogenasa láctica en 197 mg/dL, microproteínas en 876 mg/dL, una reacción en cadena de polimerasa por tuberculosis negativa y una carga viral por VIH en 3 790 000 copias/mL (más de 5 veces la carga viral en plasma). Con estos datos, se realiza el diagnóstico clínico de síndrome de Guillain Barré y se inicia tratamiento con inmunoglobulinas 24 g IV por 5 días, obteniendo una respuesta parcial y larvada. En este momento se decide iniciar TARV con efavirenz y zidovudina, los cuales posteriormente se cambiaron a tenofovir dolutegravir.

Paralelamente, un día después del inicio de la terapia con inmunoglobulinas, se encuentra a la exploración física una masa preauricular derecha, no adherida a planos profundos, de menos de un cm, dos ganglios submandibulares de dos cm, móviles, no dolorosos y un ganglio inguinal izquierdo, menor a un cm, móvil y no doloroso. Además, se evidencia nistagmo horizontal hacia la derecha y una paresia del sexto y cuarto par craneal izquierdo, con movilidad facial conservada. En los días siguientes el cuadro sigue evolucionando, agregando progresivamente episodios de desorientación, alucinaciones visuales y retención aguda de orina que amerita cateterización, sin presentar signos meníngeos. Ante estos hallazgos se decide solicitar una tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro inicialmente sin medio de contraste en el cual se describe una zona hiperdensa epidural parieto occipital derecha de 1 cm. Posteriormente, se realiza una TAC de cerebro y cuello con medio de contraste donde se observan dos lesiones hiperdensas en región occipital derecha con edema circundante y una masa parafaríngea derecha (Figura 1).

Ante estos hallazgos, en conjunto con un aumento clínico significativo del volumen de la masa preauricular en los días siguientes, abarcando también la región retromandibular y submandibular, y llegando a medir

cercano a los 8 cm de diámetro, se decide realizar una biopsia incisional de esta además de un aspirado y una biopsia de médula ósea.

El aspirado y la biopsia de médula ósea permiten descartar infiltración por un síndrome linfoproliferativo a este nivel, sin embargo, el resultado patológico de la biopsia de la masa cervical es compatible con un linfoma Burkitt (Tabla 2).

Ante el diagnóstico de linfoma de Burkitt, el paciente es valorado por el servicio de hematología y se inicia el tratamiento quimioterapéutico con ciclofosfamida 360 mg IV al día por 5 días, kytril 3 mg IV al día por 7 días y dexametasona 8 mg cada 6 horas IV por 7 días. Además, recibe profilaxis con soluciones IV y alopurinol por el alto riesgo de síndrome de lisis tumoral.

Posterior al inicio de la quimioterapia, se observa una franca reducción del volumen de la masa cervical, acompañada de mejoría clínica; el paciente se encuentra orientado, sin alucinaciones, con disminución en la afectación de los pares craneales izquierdos 4 y 6. En la TAC control, 5 días posterior al inicio de la quimioterapia, se observa una franca disminución del volumen de la masa parafaríngea sin cambios en las lesiones hiperdensas observadas en la región occipital (Figura 1).

Al séptimo día de inicio de la quimioterapia, se coloca una dosis intratecal y posteriormente se continúa con el protocolo de quimioterapia BFM modificado de acuerdo con el protocolo de Cáncer y Leucemia Aguda tipo B (CALGB según sus siglas en inglés). En este momento el paciente presenta un recuento de linfocitos T CD4 en 266 células/mm³ y una carga viral en 11 800 copias/mL. El paciente es trasladado al servicio de hematología donde el cuadro se complica con la aparición de nadir (neutropenia febril y posteriormente aplasia medular), lo cual amerita el uso de filgrastim por 10 días. Durante este periodo, se documentan múltiples infecciones (otomastoiditis derecha, orquiepididimitis derecha, bacteremia y colitis por *Clostridium difficile*) las cuales prolongan la estancia hospitalaria del paciente. Finalmente, el paciente se egresa 42 días después de su ingreso, hemodinámicamente estable, alerta y orientado, con una franca mejoría en la analítica, con cierta persistencia de la debilidad distal y con desaparición clínica de la masa cervical. Se le dan citas para la continuación del esquema quimioterapéutico.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio iniciales.

Hemograma:	
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina: 12.5 g/dL • Plaquetas 191 000 /mm³ • Neutrófilos 2480 /mm³ • Linfocitos 2380 /mm³ 	
Tiempos de coagulación:	
<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de protrombina 14 s. (INR 1.24) • Tiempo de tromboplastina parcial activado 28.9 s. 	
Carga Viral por VIH	672 000 copias/mL
Linfocitos T CD4+	377 células/mm ³
Serologías virales por virus de hepatitis B y C	Negativas
VDRL	no reactivo
IGRA-TB	no reactivo
Creatina quinasa (CPK)	27 mg/dL
Proteína C Reactiva	0.08 mg/dL
Orina de 24 horas:	
<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina 0.78 g • Nitrógeno ureico 10 g • Microproteínas 187 mg • Volumen urinario 1700 mL • Aclaramiento creatinina 101.4 mL/min/1.73m² 	
Otros estudios realizados	
Pruebas de función renal, pruebas de función hepática, pruebas de función tiroidea y examen general de orina. Sin hallazgos patológicos.	

Tabla 2. Estudios de gabinete y hallazgos respectivos

Gastroscopía
Gastritis eritematosa antral
Ultrasonido de abdomen
Nefromegalia homogénea izquierda y esplenomegalia leve
Tomografía axial computarizada de cerebro sin medio de contraste
Zona hiperdensa epidural parietooccipital derecha de 1 cm
Tomografía axial computarizada de cerebro con medio de contraste
Presencia de dos lesiones hiperdensas de aproximadamente 2 cm, con edema circundante en región occipital derecha y masa parafaríngea derecha
Punción lumbar
<ul style="list-style-type: none"> • Líquido incoloro y transparente • 517 leucocitos/mL y 6 eritrocitos/mL, 100% crenocitos y 100% linfocitos • Presión de entrada 12 cm H₂O • Glucorraquia 16 mg/dL con glicemia concomitante 101 mg/dL • Globulinas positivas (+++) • Deshidrogenasa láctica 197 mg/dL • Microproteínas en 876 mg/dL • Panel viral negativo • Carga viral por VIH en 3790 000 copias/mL • Reacción en cadena de polimerasa por tuberculosis negativa
Estudio de velocidades de conducción nerviosa
Datos de polineuropatía sensitiva motora de miembros inferiores, desmielinizante, de distribución difusa, asociada con alteraciones de las respuestas proximales en miembros superiores. Hallazgos compatibles con polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda
Aspirado y biopsia de médula
Se descarta infiltración por síndrome linfoproliferativo

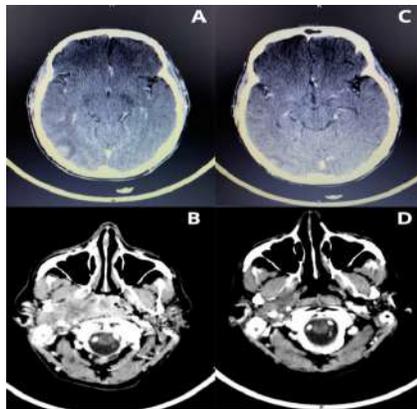
Biopsia de masa cervical

No se logra identificar arquitectura de ganglio linfático, el cual se encuentra infiltrado por una neoplasia linfoide, constituida por células de tamaño intermedio, nucleolos visibles y mitosis. El estudio inmunohistoquímico permite determinar las siguientes características de las células tumorales:

- Son positivas para CD20, bcl6, CD10, Pax5, con expresión débil de bcl 2 en algunas células
- Son negativas para CD5, ciclina D1, Tdt, CD23
- La proteína c-Myc es positiva
- El índice proliferativo del 100%
- No se observa red dendrítica con la tinción C23

Los hallazgos son compatibles con un linfoma de Burkitt. Llama la atención la expresión de bcl2 en algunas células.

Figura 1. Imágenes de TAC de cerebro y cuello con medio de contraste antes y después de la quimioterapia.



- A. Imagen de cerebro antes del inicio de la quimioterapia: se observa una lesión hiperdensa en región occipital derecha con edema circundante
- B. Imagen de cuello antes del inicio de la quimioterapia: se observa una masa parafaringea derecha
- C. Imagen de cerebro 5 días posterior al inicio de la quimioterapia: sin mayor cambio en la lesión a nivel occipital
- D. Imagen de cuello 5 días posterior al inicio de la quimioterapia: se observa una disminución franca del volumen de la masa parafaringea.

Elaboración propia (2023).

Discusión y análisis de caso

El VIH Sida es una patología que afecta desde hace muchos años a la humanidad a nivel global. Está especialmente relacionada con poblaciones del continente africano y también en América Latina. La Organización Panamericana de la Salud (1) afirma que alrededor de 38,4 millones de personas viven con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en todo el mundo. De los cuales 3,7 millones aproximadamente se encuentran en América Latina. El mismo documento expone que “Se estima que el número de nuevas infecciones por VIH en América Latina ha aumentado un 4,7% de 2010 a 2021, con aproximadamente 110.000 nuevas infecciones en 2021” (1).

Como plantea Carbone (2) el deterioro de la inmunidad celular ocasionada por el VIH, aumenta el riesgo de presentar complicaciones por infecciones oportunistas y predispone al desarrollo de neoplasias y alteraciones neurológicas. Según Candeias et al. (3), es fundamental el conocer los mecanismos moleculares de la infección viral involucrados en el desarrollo de linfomas y otras neoplasias, de allí la importancia de las estrategias para la prevención, diagnóstico y tratamiento de estas patologías.

Tal como se encuentra documentado, la relación existente entre el debilitamiento del sistema inmune y el surgimiento de los cánceres se encuentra relacionado, aunado a ello, las personas en riesgo de infección por el VIH tienen mayores tasas de infección por oncovirus, así lo esbozan Yarchoan et al.: Varios factores contribuyen al aumento de la incidencia del cáncer. Las personas con infección por VIH tienen estimulación antigénica crónica, inflamación y desregulación de citoquinas (aún con control del VIH y recuentos de CD4+ conservados), que contribuyen al desarrollo de linfoma y otros tipos de cáncer. Como se muestra en un estudio en Francia, el cáncer es la principal causa de muerte en personas infectadas por el VIH en países altamente desarrollados (4).

De esta manera, no es de extrañar que, en el contexto de inmunosupresión por VIH, los procesos proliferativos se escapen de la vigilancia inmune y puedan evolucionar a francas neoplasias malignas. Desde el inicio de la epidemia, se reconoció a las neoplasias malignas como otro problema importante para estos pacientes.

Lo anterior, se relaciona con el estudio realizado por Morlat et al, respecto a las causas de muerte en pacientes con VIH: “las principales causas subyacentes de muerte fueron las siguientes, SIDA (25%), neoplasias malignas relacionadas con NaNH (22%), enfermedades hepáticas (11%), enfermedades cardiovasculares (10%), infecciones no definitorias de sida (9%) y suicidio (5%)” (5).

Coincidiendo con lo este planteamiento, los estudios epidemiológicos concuerdan en reportar que predominan las neoplasias malignas definitorias de SIDA (AIDS Defining Cancer, ADC) (4.5) (Tabla 3).

Tabla 3. Neoplasias malignas asociadas al VIH de acuerdo con su condición de marcadoras de inmunodeficiencia. Tomado y adaptado (4,5).

Definitorias de SIDA (grupo más frecuente)
<ul style="list-style-type: none"> • Linfomas no Hodgkin (linfoproliferativas) <ul style="list-style-type: none"> * Linfoma B difuso de células grandes * Linfoma B de alto grado con o sin translocaciones recurrentes * Linfoma de Burkitt * Linfoma primario del sistema nervioso central * Linfoma plasmablastico Linfoma primario de cavidades • Enfermedad de Castleman multicéntrica • Sarcoma de Kaposi (endotelial) • Carcinoma invasor de cérvix (epitelial)

Ahora bien, en relación con el caso en estudio, se evidencia que las neoplasias hematológicas malignas son el subgrupo más importante asociado con el VIH, no solo son muy frecuentes en estos pacientes, sino que desde el punto de vista biológico son heterogéneas, más agresivas y demandan tratamientos más complejos en comparación con otras entidades. En este sentido, plantean Kimani et al. señalan lo siguiente:

Las personas que viven con el VIH o el SIDA tienen un mayor riesgo de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin en comparación con individuos VIH negativos. Los datos sobre el riesgo de mieloma múltiple o leucemia son inconsistentes y de baja calidad, pero el riesgo no parece aumentar. Las neoplasias malignas hematológicas

específicas ocurren en diferentes contextos de edad, recuento de células CD4, control del VIH, coinfecciones virales o inflamación crónica, y la expansión de la combinación la terapia antirretroviral ha dado lugar a diversos cambios demográficos y epidemiológicos entre las personas con VIH. Aumentó el uso de la terapia antirretroviral combinada ha reducido sustancialmente los riesgos de linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt y linfoma primario del SNC y, en menor medida, linfoma de Hodgkin. No hay efecto de uso de terapia antirretroviral combinada en mieloma múltiple o leucemia. Aunque muchos casos de VIH están en países de ingresos bajos y medianos, datos epidemiológicos de alta calidad para neoplasias hematológicas malignas de estas regiones son escasas. Cerrar esta brecha es un primer paso esencial para disminuir la mortalidad por enfermedades asociadas al VIH. (6).

Igualmente, Blum et al. (7) confirman en su estudio que los linfomas no Hodgkin (LNH) son las neoplasias más frecuentemente observadas en este grupo de pacientes, siendo el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma de Burkitt las variantes más comunes.

Por su parte, Zayac et al. (8), en su estudio documenta que el linfoma de Burkitt es un linfoma de células B maduro agresivo que se presenta en adultos y niños. Afirman que “la incidencia que presenta el linfoma de Burkitt (BL) es de 5,3 casos en hombres y de 1,2 casos en mujeres por cada 100000 pacientes infectados con VIH, lo que permite identificar que los hombres son los principales afectados por esta patología”.

Las características genéticas distintivas de esta enfermedad son la sobreexpresión de c-Myc, comúnmente resultante de la translocación t(8;14) (10). Con respecto al inmunofenotipo las células del LB expresan IgM de superficie, Bcl-6, CD19, CD20, CD22, CD10 y CD79a y son negativas para CD5, CD23. La expresión de Bcl-6 (linfoma de células B6) y CD10 sugiere un origen del centro germinal (9). En el caso al que hacemos referencia y de acuerdo con el estudio inmunohistoquímico de la muestra, las células tumorales corresponden a un LB.

Recientemente, han ganado relevancia datos a favor de un efecto linfomagénico directo del VIH sobre las células linfoides.

Al respecto informa Pantanowitz et al., que la incidencia de infecciones relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) linfomas aumenta muchas veces en pacientes con (VIH). La infección por VIH se asocia tanto con el linfoma no Hodgkin (LNH) y linfoma de Hodgkin (LH). Dada la alta frecuencia de LNH encontrados entre pacientes VIH positivos los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han incluido tipos de LNH de alto grado en la definición de caso de SIDA. Mientras El HL también está aumentado en la población VIH positiva, se considera un cáncer no definitorio de sida (NADC). Aunque la NHL ha disminuido después de la introducción de la terapia antirretroviral combinada (cART), HL parece aumentar en el post-cART era. La mayoría de los linfomas relacionados con el VIH se originan en las células B (9).

Aunado a ello, el estudio realizado por Martorelli et al. confirma que “la proteína de matriz p17 del virus de la inmunodeficiencia humana es liberada por las células infectadas y puede acumularse dentro de los tejidos linfoides” (10); estas podrían interferir en vías de señalización tumoral o inducir cambios de componentes del microambiente que favorecen el desarrollo de las células malignas. Esta interrelación entre el estroma, estructuras vasculares y sistema inmune son tan importantes como los cambios inducidos directamente en las células tumorales (9). También, se ha propuesto la inducción de neoangiogénesis como un factor fundamental en el desarrollo e invasión por linfoma en el contexto de infección por VIH (2).

En relación con el tratamiento de esta patología se encuentra basada en quimioterapia con diferentes esquemas, siendo el CODOX-M/IVAC formado por ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metrotexato, ifosfosfamida, etopósido y citarabina, cuya combinación fue la que brindó el mejor resultado. Asimismo, Jacobson (11) afirma que en concomitancia con la terapia antirretroviral muestran una sobrevida a los dos años del 80 %. Siendo así que la sobrevida de los pacientes con VIH de manera global a los 5 años llega a ser tan solo de entre el 45 %-50 %.

Respecto al pronóstico, Herrera-Rueda et al. comentan que existen múltiples factores determinantes, entre ellos los niveles de CD4 son el factor predictor más significativo en estos individuos. Según un estudio llevado a cabo en 100 pacientes en el Hospital Provincial de Enfermedades Infecciosas de Henan en China, factores como una edad menor de 45 años, niveles de CD4 <100 células/mm³, un Índice Pronóstico Internacional (IPI) alto y un nivel elevado de LDH, son los predictores de peor pronóstico para un paciente positivo para VIH con enfermedad linfoproliferativa concomitante; afortunadamente el desarrollo de la ART combinada ha contribuido a mejorar el pronóstico de la enfermedad en los diferentes subtipos de linfoma, hallándose una diferencia sustancial en la supervivencia en la era pre-ART y en la actual (Tabla 4) (12).

Tabla 4. Supervivencia general de los subtipos de linfoma asociados al VIH. Tomado y adaptado (12).

ART: terapia antirretroviral; SNC: sistema nervioso central.

Tipos de linfoma	Era pre-ART (%)	Era actual-ART (%)
Linfoma de Burkitt	10 a 40	70 a 80
Linfoma B difuso de células grandes	40	70 a 80
Linfoma de Hodgkin	55	80 a 90
Linfoma plasmablastico	6	75
Linfoma primario de SNC	20	60
Linfoma primario de cavidades	33	40

De acuerdo con el caso, el paciente presentó una polineuropatía aguda mediada por el sistema inmunitario descrita bajo el epónimo de Síndrome de Guillain-Barré (SGB), según los autores de las primeras descripciones de la enfermedad. El SGB es una condición muy heterogénea que se presenta generalmente como una enfermedad paralizante monofásica aguda provocada por una infección previa (12). El diagnóstico SGB se basa en las características clínicas complementadas por estudios de laboratorio y electrofisiológicos; las características clínicas cardinales del SGB son la debilidad muscular progresiva, acompañada de reflejos tendinosos profundos ausentes o deprimidos (12).

Es importante mencionar que el VIH no solo es un virus linfotrópico, sino también neurotrópico. Según Dalakas et al. (13) el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causa que el sistema nervioso puede ser invadido temprano en el curso de la infección, lo cual resulta en una latente o enfermedad manifiesta del sistema nervioso central o periférico. La clasificación de las enfermedades neuromusculares asociadas con la infección por VIH se encuentra separada en tres categorías: neuropatías periféricas, miopatías inflamatorias y otras enfermedades neuromusculares variables.

En relación con el caso dentro de las neuropatías periférica se menciona el SGB y se describen 3 posibles mecanismos relacionados con el síndrome en el contexto de la infección por VIH. El primer mecanismo está relacionado con la presentación temprana de la infección por VIH o incluso en el momento de la seroconversión, lo que sugiere neurotropismo por el SNP. El segundo mecanismo es la coinfección con otros virus, como el citomegalovirus, dada la frecuencia en estos pacientes.

El tercer mecanismo posible es el ataque inmune mediado por el virus en la mielina, como se ha especulado en pacientes con SGB seronegativo después de una enfermedad viral debido a una respuesta autoinmune contra células de Schwann o mielina. Otra posible relación patogénica vinculada con el caso es la relación

entre el SGB y el cáncer ya que se ha propuesto la existencia de SGB paraneoplásico, principalmente asociado con el linfoma (13).

Sartori afirma que los síntomas pueden ser causados por desmielinización inflamatoria, degeneración axonal, o ambos “en más del 60 % de los casos está precedido en 1-4 semanas por un evento respiratorio o digestivo, de naturaleza viral (citomegalovirus, virus E. Barr, entre otros) o bacteriana (Campylobacter jejuni, Mycoplasma pneumoniae, entre otros)” (14). El fenómeno para neoplásico se asocia con la desregulación inmune en los linfomas particularmente agresivos. Sin embargo, también ha sido descrito en pacientes con comorbilidades malignas. Una posible relación patogénica entre el SGB y el cáncer ha propuesto la existencia de SGB paraneoplásico, principalmente asociado con el linfoma.

Vega -Fernández et al. definen el SGB “como una polirradiculoneuropatía aguda, caracterizada por una parálisis ácida, ascendente y simétrica de las extremidades, rápidamente progresiva con hiporreflexia o areflexia, que puede asociarse con alteraciones sensoriales y déficit de nervios craneales en algunos pacientes”. (15). En los últimos años el rol de VIH ha tomado tal relevancia que algunos investigadores refieren la necesidad de que los pacientes con síntomas de SGB, independientemente de la historia clínica, se les deba ofrecer una prueba de VIH. Debido a que el síndrome puede ser la primera señal de que un paciente es VIH positivo y si bien el SGB suele presentarse principalmente antes de la fase SIDA, se debe considerar que en estadios avanzados existen las infecciones concomitantes con otros virus. (15).

En nuestro paciente es difícil establecer una única relación ya que se en el mismo momento coexistían las 3 patologías el LNH tipo Burkitt, el SGB y la infección del VIH.

CONCLUSIÓN

El conocimiento de las complicaciones relacionadas con la infección por VIH en sus diferentes estadios es de suma importancia para su diagnóstico temprano y su manejo adecuado. Sin embargo, estas entidades pueden coexistir y traslaparse, por lo que puede resultar difícil determinar la etiología, por lo tanto, la complejidad de problema se extiende en reconocer las características únicas de estos pacientes que requieren cuidado exhaustivo dado el daño que puede generar en múltiples sistemas el deterioro de la inmunidad celular relacionado con la infección por VIH. Asimismo en esos pacientes existe una predisposición al desarrollo de neoplasias, siendo el linfoma no Hodgkin uno de los más frecuentes, por lo que se debe mantener un alto nivel de sospecha para poder identificar signos tempranos de esta enfermedad.

El síndrome de Guillain Barré también es un ejemplo de las complicaciones que se pueden observar en el contexto de infección por VIH, sin embargo, su diagnóstico se dificulta por su heterogeneidad clínica, especialmente cuando existen posibles diagnósticos alternativos. Este síndrome, al ser potencialmente tratable, su diagnóstico oportuno es esencial para prevenir posibles complicaciones del cuadro neurológico general y la discapacidad del paciente. Lo anterior cobra mayor importancia en el contexto actual, donde los avances en el tratamiento del VIH han aumentado la longevidad de estos pacientes. Es importante reconocer casos que representen oportunidades de investigación, de tal forma que permita a los trabajadores en salud, tener mayores elementos para el abordaje integral de esta población. El diagnóstico precoz de esta enfermedad permite incrementar de una manera considerable la eficacia de los tratamientos contra el virus para mejorar la esperanza y calidad de vida de las personas infectadas, así como disminuir la posibilidad de transmisión a terceras personas.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Recuperado de <https://www.paho.org/es/temas/vihsida>
2. Carbone A, Vaccher E, Gloghini A, Pantanowitz L, Abayomi A, de Paoli P, et al. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2014;11(4):223-38. doi:10.1038/nrclinonc.2014.31
3. Candeias S, S. Gaip U. The immune system in cancer prevention, development and therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2015;16(1):101-7. doi:10.2174/1871520615666150824153523
4. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(11):1029-41. doi:10.1056/nejmra1615896
5. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey). *AIDS*. 2014;28(8):1181-91. doi:10.1097/qad.0000000000000222
6. Kimani SM, Painschab MS, Horner M-J, Muchengeti M, Fedoriw Y, Shiels MS, et al. Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. *The Lancet HIV*. 2020;7(9): e641-e651. doi:10.1016/s2352-3018(20)30118-1
7. Blum K, Lozanski G, Byrd J. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*. 15 de noviembre 2004;104(10):3009-3020. doi: 10.1182/blood-2004-02-0405
8. Zayac AS, Olszewski AJ. Burkitt lymphoma: Bridging the gap between advances in molecular biology and therapy. *Leukemia & Lymphoma*. 2020;61(8):1784-96. doi:10.1080/10428194.2020.1747068
9. Pantanowitz L, Carbone A, Dolcetti R. Microenvironment and HIV-related lymphomagenesis. *Seminars in Cancer Biology*. 2015;34:52-7. doi:10.1016/j.semcan.2015.06.002
10. Martorelli D, Muraro E, Mastorci K, Dal Col J, Faè DA, Furlan C, et al. A natural HIV P17 protein variant up-regulates the LMP-1 EBV oncoprotein and promotes the growth of EBV-infected B-lymphocytes: Implications for EBV-driven lymphomagenesis in the HIV setting. *International Journal of Cancer*. 2015;137(6):1374-85. doi:10.1002/ijc.29494
11. Jacobson CA, Abramson JS. HIV-associated Hodgkin's lymphoma: Prognosis and therapy in the era of CART. *Advances in Hematology*. 2012;2012:1-8. doi:10.1155/2012/507257
12. Herrera-Rueda, Mogollón-V, Serrano-García A., Gaviria-Jaramillo L. Linfomas en pacientes con VIH: una asociación compleja. 2021; 25 (4):695-707. <https://doi.org/10.36384/01232576.524>

13. Dalakas M, Pezeshkpour G. Neuromuscular diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *Annals of Neurology*.1988;23(Suppl): S38-48.
14. Sartori A. Síndrome de Guillain-Barré: ¿Paraneoplásico?. *Ludovica pediátrica*. Marzo 2019;22(01):4-7
15. Vega -Fernández JA, Suclupe-Campos DO, Coico-Vega MM, Aguilar-Gamboa FR. Viral etiology associated with Guillain-Barré Syndrome: Seeking an answer to the idiopathic. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2022;22(3):584-96. doi:10.25176/rfmh.v22i3.2993

Embolismo pulmonar agudo: revisión actualizada del abordaje diagnóstico y terapéutico.

Acute pulmonary embolism: an updated review of the diagnostic and therapeutic approach.

Daniel Arroyo Solís¹, Valeria López Hernández², María José Lizano Villarreal³

1, 2 y 3 Médico General, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Daniel Arroyo Solís darroyosolis@gmail.com

RESUMEN

El embolismo pulmonar (EP) agudo se define como una oclusión de la circulación pulmonar que impide el flujo sanguíneo distal, normalmente, secundario a una trombosis originada en la circulación venosa profunda proximal de miembros inferiores. Presenta una incidencia anual de 1 caso por cada 1000 personas, con una mortalidad aproximada del 20% y es el tercer trastorno cardiovascular más frecuente. Los principales factores de riesgo están asociados con la estasis sanguínea, estados de hipercoagulabilidad y lesión endotelial y estos se manifiestan frecuentemente en pacientes hospitalizados por intervenciones quirúrgicas o ingresos hospitalarios por enfermedad médica. Su morbimortalidad está principalmente condicionada por la afectación cardiovascular, caracterizada por sobrecargas de presión y volumen del ventrículo derecho y eventualmente un shock obstructivo. La presentación clínica suele ser inespecífica, por lo que amerita uso de herramientas de predicción clínica y técnicas de imagen cada vez más disponibles y específicas. Una vez realizado el diagnóstico o ante una alta sospecha clínica, se inicia el tratamiento según la estratificación de riesgo de forma individual. En esta revisión bibliográfica se resumen las actualizaciones acerca del abordaje diagnóstico y terapéutico del EP agudo en los adultos.

Palabras clave: embolismo pulmonar agudo, embolectomía, trombopprofilaxis, criterios de Wells, trombólisis.

ABSTRACT

Acute pulmonary embolism (PE) is defined as an occlusion of the pulmonary circulation that impairs distal blood flow, usually secondary to thrombosis originating in the proximal deep venous circulation of the lower limbs. It has an annual incidence of 1 case per 1000 persons, with an approximate mortality of 20%, and is the third most frequent cardiovascular disorder. The main risk factors are associated with blood stasis, hypercoagulable states and endothelial injury, and these are frequently manifested in patients hospitalized for surgery or hospital admissions for medical illness. Their morbidity and mortality is mainly conditioned by cardiovascular involvement, characterized by right ventricular pressure and volume overload, and eventually obstructive shock. The clinical presentation is usually nonspecific, and therefore requires the use of clinical predictive tools and imaging techniques that are becoming

Cómo citar:

Arroyo Solís, D., López Hernández, V., & Lizano Villarreal, M. J. Embolismo pulmonar agudo: revisión actualizada del abordaje diagnóstico y terapéutico. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.625>

Recibido: 30/En/2023

Aceptado: 30/Nov/2023

Publicado: 14/Dic/2023



increasingly available and specific. Once the diagnosis has been made or if there is a high clinical suspicion, treatment is initiated according to individual risk stratification. This literature review summarizes updates on the diagnostic and therapeutic approach to acute PE in adults.

Keywords: acute pulmonary embolism, embolectomy, thromboprophylaxis, Wells criteria, thrombolysis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), presentada clínicamente como la trombosis venosa profunda (TVP) y/o el embolismo pulmonar (EP), es el tercer trastorno cardiovascular más frecuente, por detrás del infarto agudo de miocardio y el evento cerebrovascular (1,2). El embolismo pulmonar (EP) se define como una oclusión en el árbol arterial pulmonar que impide el flujo sanguíneo distal a la oclusión, causado por una trombosis en un vaso sanguíneo sistémico, normalmente en una vena profunda proximal de las extremidades inferiores (3,4). En los países occidentales, la incidencia anual de la embolia pulmonar (EP) en la población es de 1 por 1000 personas, aumenta bruscamente con la edad y presenta una mortalidad hospitalaria del 14% y una mortalidad a 90 días del 20% (1,2,3). Sin embargo, según Ho, et al (5) en los últimos 40 años, de 1979 a 2018, la tendencia general de la mortalidad por EP aguda ha disminuido en todo el mundo. En relación con la disminución de la mortalidad, la incidencia de la EP ha aumentado significativamente, a causa de los importantes avances en el diagnóstico (5). Además, en las últimas décadas, se han producido múltiples avances en la estratificación del riesgo, así como en el tratamiento intervencionista y farmacológico (1,3,5). Esta revisión bibliográfica pretende resumir la evidencia actualizada del abordaje diagnóstico y terapéutico del embolismo pulmonar agudo en adultos.

Metodología

Para esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Elsevier y Google Scholar, bajo la palabra de “acute pulmonary embolism”, y se incluyeron artículos originales, revisiones de tema y guías de práctica clínica acerca de epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Los criterios de inclusión fueron publicaciones entre un periodo desde el 2010 al 2022, en idiomas inglés y español. En total se revisaron 25 publicaciones con los criterios mencionados para cumplir los objetivos de la revisión bibliográfica.

Factores de riesgo y fisiopatología

Existe un amplio conjunto de factores ambientales y genéticos que predisponen la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) (1). El 50% de los episodios de ETV están asociados a un factor de riesgo transitorio, como una intervención quirúrgica reciente o un ingreso hospitalario por enfermedad médica, el 20% están asociados al cáncer y el resto a factores de riesgo menores o inexistentes, por lo que se clasifican como no provocados (2). La categorización de los factores de riesgo transitorios o reversibles y permanentes de la ETV son importantes para evaluar el riesgo de recurrencia y, en consecuencia, para la toma de decisiones sobre la anticoagulación crónica (1,2,3).

Los factores de riesgo más frecuentes son historia de ETV previa, las fracturas de miembros inferiores, prótesis de cadera o rodilla, cirugía general mayor, lesión medular, evento cerebrovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca, fibrilación/flutter atrial y/o infarto de miocardio en 3 meses previos (1,2). El cáncer es otro factor predisponente bien conocido, con mayor riesgo en caso de enfermedad metastásica (1). Otros factores de riesgo serían los anticonceptivos orales, que contienen estrógenos, constituyen el factor de riesgo más frecuente en las mujeres en edad reproductiva, la edad, la obesidad, el embarazo y puerperio, y trombofilias (1,6) El síndrome antifosfolípídico (SAF) y el factor V de Leiden son las causas de estados de

hipercoagulabilidad más frecuentes en la ETV (1,2). Es importante recordar que ante un EP sin factores de riesgo, hay que pensar en cáncer oculto (1,6).

La trombosis venosa se ve facilitada por 3 factores (la tríada de Virchow): estasis venosa, hipercoagulabilidad local y lesión endotelial (3,6). Aproximadamente entre el 70% - 80% de los EP comienzan como trombos en las venas profundas de las extremidades inferiores o la pelvis y 6% comienzan en las venas profundas de las extremidades superiores (2,3,6). Durante el episodio agudo, la EP aguda interfiere tanto en la circulación como en el intercambio gaseoso. La alteración del intercambio gaseoso es secundario al aumento del espacio muerto fisiológico por desequilibrio ventilación / perfusión (V/Q) y por shunt derecha a izquierda (1,6).

Por otro lado, la alteración en la circulación es secundario al aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) si los émbolos ocluyen entre el 30 y el 50% del área transversal total del lecho arterial pulmonar (1). La vasoconstricción inducida por la EP, mediada por la liberación de tromboxano A₂ y serotonina, contribuye con el aumento inicial de la resistencia vascular pulmonar (RVP) (1,7). Además, la obstrucción anatómica y la vasoconstricción hipóxica en la zona pulmonar afectada provocan un aumento de la RVP y una disminución proporcional de la distensibilidad arterial (1,2,7). Este aumento brusco de la RVP incita la dilatación del VD, lo que altera las propiedades contráctiles del miocardio del VD a través del mecanismo de Frank Starling (1). El aumento de la presión y el volumen del VD provoca un aumento de la tensión de la pared y del estiramiento de los miocitos. El alcance de los mecanismos compensatorios es limitado, ya que un VD de paredes finas es incapaz de superar una PAP media >40 mmHg (1,6). La dilatación del VD disminuye el llenado en la diástole temprana del VI, lo que puede provocar una reducción del gasto cardíaco (GC) y contribuir con la hipotensión sistémica y la inestabilidad hemodinámica (1,6,7). Por último, la asociación entre los niveles circulantes elevados de biomarcadores de lesión miocárdica indica que la isquemia del VD tiene importancia fisiopatológica. Es probable que el desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno pueda provocar daños en los cardiomiocitos y reducir aún más las fuerzas contráctiles contribuyendo con la hipotensión sistémica (1).

Sospecha clínica y abordaje diagnóstico

Para diagnosticar una embolia pulmonar es necesario reconocer rápidamente una constelación de signos y síntomas inespecíficos. En la mayoría de los casos, se sospecha un EP en un paciente con disnea, dolor torácico, presíncope, síncope, o hemoptisis (1,4,8). La inestabilidad hemodinámica es una forma infrecuente, pero importante de presentación clínica, ya que indica EP central o extensa con reserva hemodinámica gravemente reducida (1,4). El síncope se asocia a una mayor prevalencia de inestabilidad hemodinámica y disfunción del VD (1,7). También debe considerarse si un paciente parece no haber respondido al tratamiento de otra enfermedad respiratoria diagnosticada, ya que el diagnóstico inicial erróneo es frecuente (4). En algunos casos, la EP puede ser asintomática o descubrirse incidentalmente durante el diagnóstico de otra enfermedad (1,4). La taquicardia y la taquipnea son los signos más constantes. Además de los síntomas, el conocimiento de los factores predisponentes de la ETV es importante para determinar la probabilidad clínica de la enfermedad, que aumenta con el número de factores predisponentes presentes (1,8,9).

El electrocardiograma (ECG) muestra hallazgos sugestivos de sobrecarga del ventrículo derecho tales como: inversión de la onda T en las derivadas V1 a V4, patrón QR en V1, bloqueo de rama derecha y patrón S1Q3T3 (complejo de McGinn White) se ven en casos severos de EP (1,10). Sin embargo, en casos leves el único hallazgo es la taquicardia sinusal presente en el 40% de los pacientes (1,10). En cuanto a la radiografía de tórax usualmente no se encuentran hallazgos específicos de EP, sin embargo, es útil para el diagnóstico diferencial. Otros signos radiográficos menos habituales descritos son el signo de Westermark (oligohemia focal que produce con transparencia pulmonar), el signo de Palla

(dilatación de la arteria lobar inferior derecha), y la joroba de Hampton (condensación parenquimatosa triangular de base pleural) (1,6).

Evaluación de la predicción clínica (Pre-Test)

La combinación de síntomas y hallazgos clínicos asociados a factores predisponentes de ETV permite clasificar a los pacientes en cuanto a la probabilidad de confirmar un diagnóstico de EP. Existen diferentes escalas para la predicción clínica, entre ellas las más validadas son la escala de Wells, Ginebra y Pisa. Con base en estas escalas se determina la actitud diagnóstica a seguir cuando se tiene sospecha clínica. La escala de Wells ha sido extensamente validada y es la más utilizada dentro de la práctica clínica a nivel mundial porque se ha demostrado que es más precisa al predecir EP que la regla de Ginebra (11,12).

La Escala de Wells consiste en una serie de criterios clínicos que abarca signos, síntomas y antecedentes del paciente. Como se evidencia en la Tabla 1, a cada criterio se le otorga de 1 a 3 puntos de decisión clínica según la correlación que presenta con el diagnóstico de EP. En la Tabla 2 se muestra la puntuación de la escala y su clasificación en 3 niveles de riesgo pre clínico: alto, intermedio y bajo (12). En un metaanálisis se demostró una probabilidad pre clínica de EP de 5.3% para los de bajo riesgo, de 23.2% para el riesgo intermedio y de 49.3% para el riesgo alto. Sin embargo, para definir el diagnóstico se necesita de estudios posteriores como el dímero D y los estudios de imagen (13).

Escala de Wells para Tromboembolismo Pulmonar	
Ítems	Puntos de decisión clínica
Signos y síntomas de TVP (edema de miembros inferiores y dolor a la palpación venosa profunda).	3
EP es más probable que un diagnóstico alternativo	3
Frecuencia cardíaca >100 lpm	1.5
Inmovilización o cirugía mayor en las últimas 4 semanas.	1.5
Diagnóstico objetivo previo de TVP o EP	1.5
Hemoptisis	1
Malignidad (tratamiento activo, en los últimos 6 meses o paliativo).	1
EP = Embolismo Pulmonar	
TVP = Trombosis Venosa Profunda	

Tabla 1. Escala de Wells para Tromboembolismo Pulmonar (1,12).

Puntuación de tres niveles para la Escala de Wells	
Bajo	<2
Intermedio	2-6
Alto	>6

Tabla 2. Puntuación de tres niveles para la Escala de Wells (12).

En el caso de los pacientes que se califican como riesgo bajo según la escala de Wells, se pueden utilizar los Criterios de Exclusión de la Embolia Pulmonar (PERC). Estos criterios se emplean para identificar pacientes que se pueden dar de alta del servicio de emergencias cuando no cumplen ningún criterio y tienen una probabilidad preclínica baja (probabilidad estimada, <15%). Se crearon con el fin de evitar el uso innecesario de pruebas diagnósticas que aumentan los costos y complicaciones en los pacientes (1,13,14). Cuando se combina una probabilidad preclínica baja con un PERC de 0 en una población de baja prevalencia, se estima un 0% de prevalencia de EP. Sin embargo, según estudios, no se puede aplicar la regla PERC de manera segura en pacientes que pertenezcan a una población con alta prevalencia de EP aunque tenga una probabilidad preclínica baja (14).

En la Tabla 3 se muestran los criterios que evalúa la regla PERC que consiste en signos, síntomas y antecedentes del paciente, de los cuales se otorga un punto, respectivamente. En la Tabla 4 se muestra la puntuación y su respectiva evaluación en donde, si el paciente no presenta ninguno de los 8 criterios, asociados a una probabilidad preclínica baja, se puede descartar el diagnóstico. Si presenta cualquiera de los criterios, se debe realizar otro método diagnóstico (Dímero D) para descartar de manera segura el EP (14).

Criterio de Exclusión de la Embolia Pulmonar PERC	
Ítems	Puntos de decisión clínica
Edad >50 años	1
Frecuencia cardiaca >100 lpm	1
SaO2 <94%	1
Edema unilateral de miembro inferior	1
Hemoptisis	1
Historia de trauma o cirugía en las últimas 4 semanas	1
Historia de TVP o EP previa	1
Uso de hormonas	1
<p>SaO2 = Saturación de oxígeno TVP = trombosis venosa profunda EP = Embolismo pulmonar</p>	

Tabla 3. Criterios de Exclusión de la Embolia Pulmonar (PERC) (1,13).

Puntuación de los Criterios de Exclusión de la Embolia Pulmonar (PERC).	
Se descarta EP	0
No se puede descartar EP	>1
EP = Embolismo pulmonar	

Tabla 4. Puntuación de los Criterios de Exclusión de la Embolia Pulmonar (PERC) (1,13).

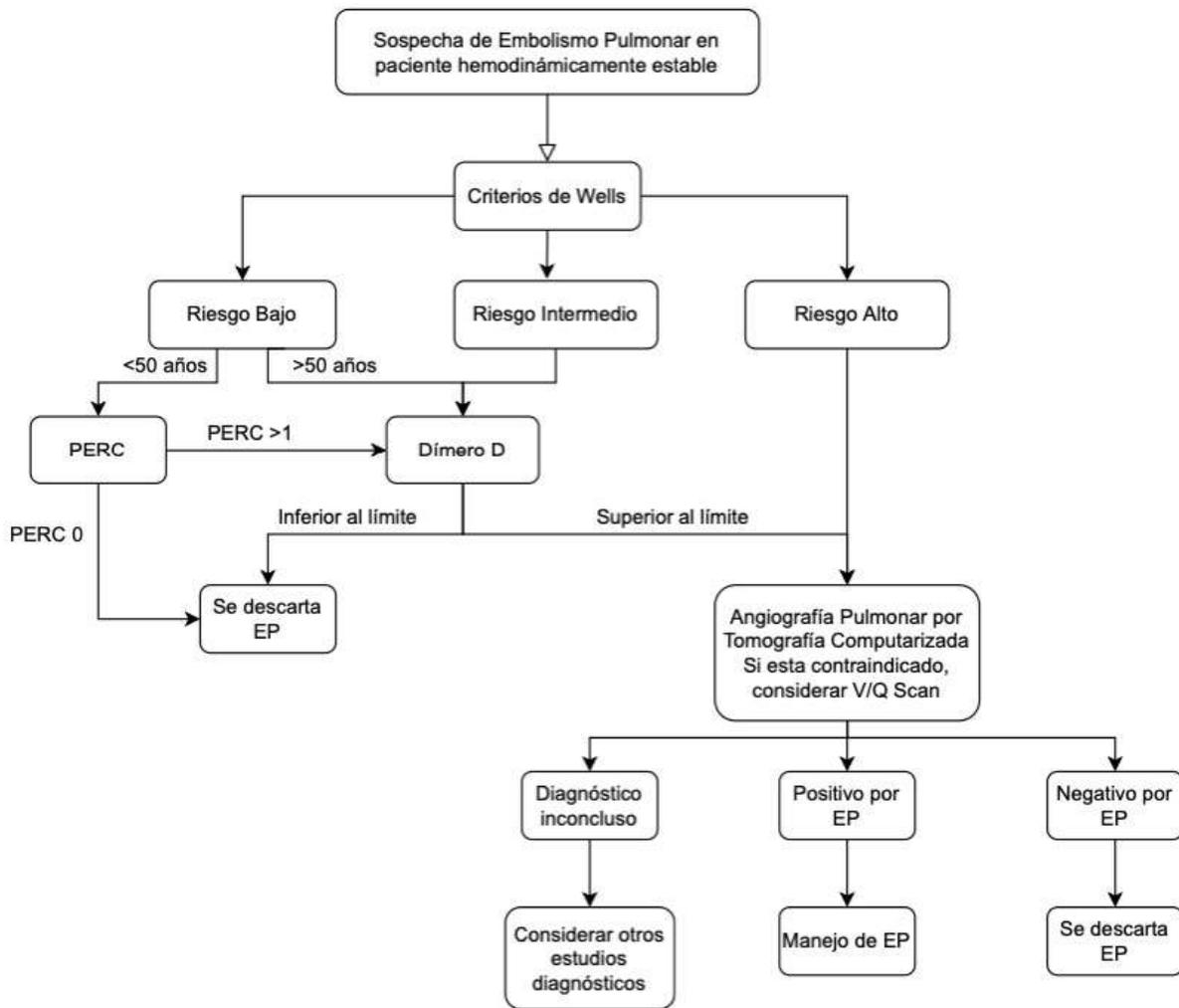


Figura 1. Sugerencia de algoritmo diagnóstico para el Embolismo Pulmonar en un paciente hemodinámicamente estable (1,3,13).

PERC = Criterios de Exclusión de la Embolia Pulmonar, V/Q Scan = gammagrafía de ventilación/perfusión, EP = Embolismo pulmonar

En la Figura 1 se propone un algoritmo diagnóstico cuando se tiene sospecha clínica de EP en un paciente hemodinámicamente estable. Primero se debe calcular la predicción preclínica con la escala de Wells. Si el paciente tiene un riesgo bajo y es menor de 50 años se aplica la escala PERC como se describió previamente. Si es mayor a 50 años o tiene un PERC >1, se realiza la prueba del dímero D (1,3,13).

El dímero D es una proteína de degradación de fibrina producida cuando ocurre la fibrinólisis. Los niveles de dímero D aumentan en presencia de trombosis (13). Con un límite superior de 500 ng/dl, la prueba con dímero D tiene un valor predictivo negativo de 97-100% (8). Cuando es mayoral valor umbral, es necesario hacer una prueba confirmatoria como la angiografía pulmonar por tomografía computarizada (angio-TC), debido a que tiene una baja sensibilidad y especificidad. Se eleva en casos de pacientes con cáncer, edad avanzada, pacientes hospitalizados y embarazo (1,13). Los niveles de dímero D pueden optimizarse según la edad del paciente y probabilidad clínica (1).

El diagnóstico por imagen se reserva para los pacientes en los que no se puede descartar EP sobre la base de una regla de decisión. El estudio de elección es la angio-TC, tiene una sensibilidad del 83% y especificidad del 96% en el diagnóstico de EP; es la técnica de imagen más oportuna y accesible en la mayoría de centros hospitalarios (1,15). Se realiza con múltiples escáneres de TC y con medio de contraste. Permite visualizar las arterias pulmonares hasta sus niveles subsegmentarios (arterias más distales) lo que le otorga una alta especificidad. Los datos que sugieren EP en el angio TC son: deficiencia en el llenado de las arterias pulmonares y se puede ver el émbolo como una hipodensidad de tejido blando usualmente en la bifurcación de las arterias (15). En caso de descartar EP, el angio TC también es útil para establecer otros diagnósticos diferenciales. Se limita en ciertos pacientes por la radiación y por el uso de medio de contraste; está contraindicado en pacientes embarazadas, con reacción anafiláctica previa al medio de contraste y con falla renal severa (1,15).

En los casos donde la angio-TC está contraindicada existen otras alternativas como la gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q Scan), el TC de ventilación-perfusión con emisión de fotón único (SPECT) o la resonancia magnética; se eligen según la disponibilidad en cada centro médico (1,15).

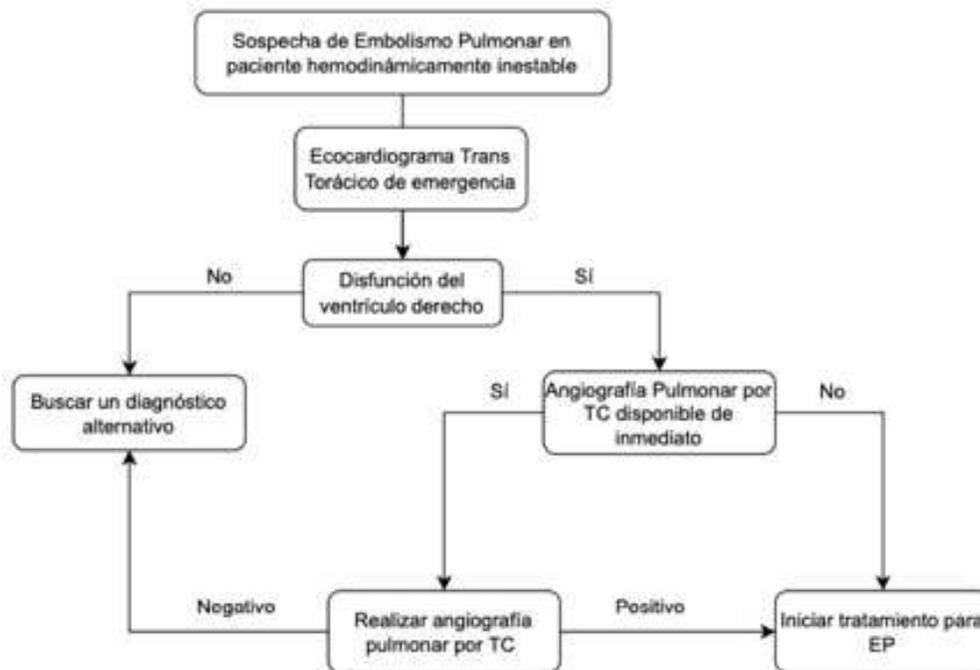


Figura 2. Sugerencia de algoritmo diagnóstico para el Embolismo Pulmonar en un paciente hemodinámicamente inestable (1,13).

TC = Tomografía computarizada, EP = Embolismo pulmonar

En la Figura 2 se muestra una sugerencia de ruta diagnóstica en casos en donde se tiene sospecha clínica de EP y el paciente está hemodinámicamente inestable. En este caso, primero se debe realizar un ecocardiograma transtorácico (ETT) de emergencia con el fin de determinar si existe o no disfunción del ventrículo derecho (1,13). En caso de excluir disfunción del ventrículo derecho se puede descartar el EP agudo como causa del deterioro hemodinámico. Se prefiere como opción inicial, ya que tiene una especificidad mayor, sensibilidad similar a la angiografía pulmonar por TC y es más accesible en pacientes hemodinámicamente inestables. No se ha demostrado que su uso sea de mayor utilidad en pacientes hemodinámicamente estables y, por ende, no forma parte de la ruta diagnóstica (1,13).

Abordaje terapéutico

Una estratificación adecuada del riesgo de los pacientes con EP aguda confirmada es importante para adaptar su tratamiento inicial, y se resume en la Figura 3. Las características de la presentación clínica (incluidos los antecedentes del paciente y las enfermedades concomitantes) y la presencia y gravedad de la disfunción del VD representan los determinantes pronósticos clave (1,2,6).

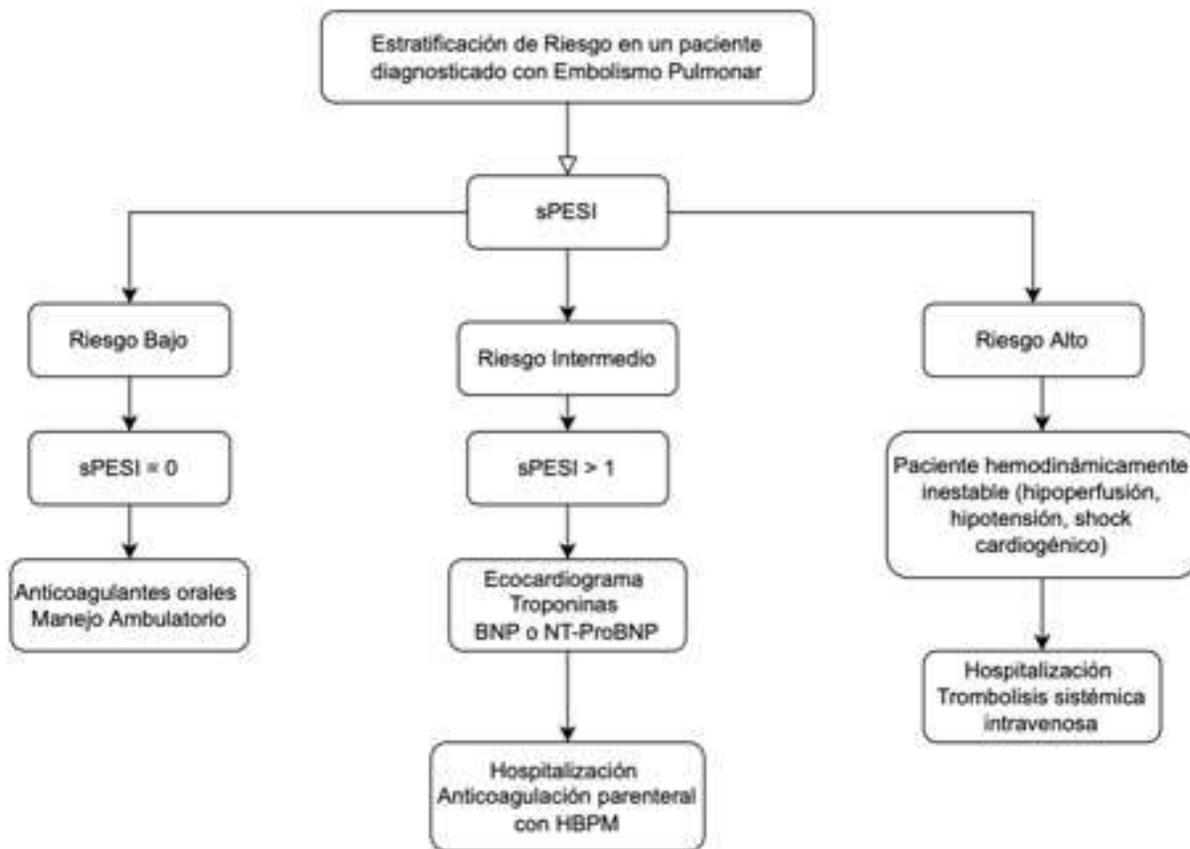


Figura 3. Sugerencia de algoritmo de estratificación de riesgo para un paciente diagnosticado con Embolismo Pulmonar (2,3,4).

sPESI = Índice de Severidad del Embolismo Pulmonar Simplificado, HBPM = Heparina de Bajo Peso Molecular, BNP = Péptido natriurético tipo B, NT-ProBNP = N-Terminal del pro-péptido natriurético tipo B

Según las guías de la ESC (1) la definición de inestabilidad hemodinámica, que delimita la EP aguda de alto riesgo, incluye una de las siguientes manifestaciones clínicas en el momento de la presentación:

1. Parada cardíaca con necesidad de reanimación cardiopulmonar.
2. Shock obstructivo: con PA sistólica < 90 mm Hg o vasopresores necesarios para alcanzar una PA > 90 mmHg a pesar de un estado de llenado adecuado e hipoperfusión orgánica (estado mental alterado; piel fría y húmeda; oliguria/anuria; aumento del lactato sérico).
3. Hipotensión persistente: PA sistólica < 90 mm Hg o caída de la PA sistólica > 40 mm Hg, que dura más de 15 min y no está causada por arritmia de nueva aparición, hipovolemia o sepsis.

Como se mencionó anteriormente, esta presentación clínica es infrecuente, constituye un 5% de los casos y se espera que estos pacientes sean los que más se beneficien de un tratamiento de reperfusión inmediata (ver más adelante) (6).

La mayoría de los pacientes se presentan sin inestabilidad hemodinámica y deben estratificarse aún más utilizando dos categorías de herramientas: criterios clínicos (por ejemplo, el índice (simplificado) de gravedad de la embolia pulmonar (sPESI) o la regla de decisión HESTIA) y la detección de disfunción del VD mediante pruebas de imagen y/o de laboratorio (1,2,6).

El sPESI (Tabla 5,6) sirve principalmente para identificar a los pacientes con bajo riesgo de mortalidad a 30 días (1,2,6). Solo la regla de HESTIA, que consiste en un conjunto de 11 criterios a partir de los cuales un médico puede decidir enviar a un paciente a casa y tratarlo de forma ambulatoria, o ingresarlo en caso de que cumpla algún criterio (4). Para el resto de pacientes de riesgo intermedio, se recomienda el tratamiento hospitalario. Además, los pacientes con disfunción del VD y biomarcadores elevados de lesión miocárdica (troponinas y NT-pro-BNP) pueden clasificarse como de riesgo intermedio alto y podrían necesitar una monitorización hemodinámica precoz y posiblemente un tratamiento de reperfusión de rescate en caso de colapso hemodinámico (1,4,6).

Índice de Severidad del Tromboembolismo Pulmonar Simplificado (sPESI)	
Edad	1
Cáncer	1
Insuficiencia cardíaca crónica o enfermedad pulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca >100 lpm	1
Presión arterial sistólica <100 mmHg	1
Saturación de oxígeno <90%	1

Tabla 5. Índice de Severidad del Tromboembolismo Pulmonar Simplificado (sPESI) (2,3,4).

Estratificación del riesgo del Índice de Severidad del Tromboembolismo Pulmonar Simplificado (sPESI)	
Riesgo de mortalidad a 30 días del 1%	0
Riesgo de mortalidad a 30 días del 10.9%	≥1

Tabla 6. Puntuación de Severidad del Tromboembolismo Pulmonar Simplificado (sPESI) (2,3,4).

Anticoagulación

El tratamiento anticoagulante es esencial para prevenir las complicaciones agudas y crónicas tras una EP aguda, entre las que se incluyen la EP recurrente (con el consiguiente fallo hemodinámico), la TVP recurrente y el síndrome posterior a la embolia pulmonar (1,2,6). El tratamiento consta de tres fases: una fase aguda que comprende los primeros 7 días, una fase intermedia entre 7 días y 3 meses después de la presentación y una fase prolongada a largo plazo más allá de este periodo que debe ser individualizado para cada paciente (6).

Actualmente, la anticoagulación parenteral con heparina de bajo peso molecular (HBPM) suele utilizarse en pacientes ingresados en el hospital para el tratamiento inicial de la EP (2). Los pacientes estables al alta hospitalaria o aquellos pacientes aptos para el tratamiento ambulatorio desde el momento del diagnóstico de la EP aguda (EP aguda de bajo riesgo) pueden ser tratados con los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) (2,4,6). Los NACOs se administran en dosis fijas y no requieren un control rutinario de laboratorio (2,3,6). Solo deben excluirse del tratamiento con NACOs los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), definida como un aclaramiento de creatinina <15 ml/min para apixaban, rivaroxaban y apixaban y <30 ml/min para dabigatrán, o con insuficiencia hepática grave (6,7). Además, los NACOs están contraindicados en mujeres embarazadas o en período de lactancia, ya que todos los NACOs pueden atravesar la placenta, pasar a la leche materna y no se dispone de datos sobre su seguridad durante el embarazo o la lactancia (1,6,7).

Antes de la introducción de los NACOs, el tratamiento agudo de la EP se iniciaba con un anticoagulante parenteral, generalmente HBPM, como tratamiento puente junto con un antagonista de la vitamina K (AVK; los AVK alcanzan su actividad al cabo de 5-7 días) (1,6,7). Esta modalidad de tratamiento puente es muy eficaz y segura en pacientes con EP y TVP, sin embargo, requieren evaluaciones frecuentes del INR con múltiples ajustes de dosis y presentan interacciones con distintos medicamentos (1,2,3,4,6). Aunque el uso de AVK ha disminuido con la disponibilidad y relativa sencillez de los NACOs, siguen siendo una parte fundamental del tratamiento de la EP en pacientes con ERC, síndrome antifosfolípido o incapacidad para cubrir el costo de los NACOs (2).

En pacientes con cáncer activo las guías del Colegio Americano de Cirujanos del Tórax (CHEST) y la ESC sugieren que, se debe considerar la HBPM subcutánea ajustada al peso en lugar de los AVK durante los primeros 6 meses, y luego individualizar cada caso según el riesgo de sangrado, para continuar la anticoagulación (2,4). La ESC sugiere que, para la anticoagulación de duración prolongada en un paciente sin cáncer, debe considerarse una dosis reducida de apixaban (2,5 mg BID) o rivaroxabán (10 mg OD) después de 6 meses de anticoagulación terapéutica (2,4).

En pacientes embarazadas con EP agudo, la Sociedad Americana de Hematología (ASH) y la ESC recomiendan el uso de HBPM. Además, ambas guías sugieren considerar la trombolisis en embarazadas con EP aguda de alto riesgo (2,4).

Duración: el CHEST y la ESC recomiendan un tratamiento de 3 meses para los pacientes con un primer episodio de ETV/EP secundario a un factor de riesgo transitorio/reversible importante (2,4) En caso de

presentar un factor de riesgo persistente o no lograrse identificar ningún factor de riesgo, se recomienda la anticoagulación oral prolongada, con base en el riesgo de hemorragia (1,2,4).

Terapias de reperfusión

La terapia avanzada de reperfusión está indicada para los pacientes con EP de intermedio y alto riesgo. Estas incluyen la fibrinólisis sistémica, terapias guiadas por catéter, la embolectomía pulmonar quirúrgica y la circulación con membrana extracorpórea (M4).

Fibrinólisis sistémica

El objetivo de este tratamiento es revertir rápidamente el compromiso hemodinámico, la disfunción ventricular derecha y alteraciones en el intercambio gaseoso (16). Este tratamiento logra estos beneficios más rápido que con el uso de anticoagulación sistémica, sin embargo, tiene mayor riesgo de hemorragia (17). Al igual que en ictus isquémico agudo e infarto agudo al miocardio los efectos beneficiosos superan los riesgos sistémicos que conlleva la terapia y en el EP de alto riesgo suele aceptarse como tratamiento de primera línea producto de la gravedad y agudeza de la patología, pero se deben evaluar de forma profunda estos pacientes y detectar contraindicaciones (17).

Existen dos regímenes de tratamiento para la administración de la fibrinólisis; puede ser en dosis completa o dosis reducida, con el objetivo de disminuir los efectos adversos. Esta última es una alternativa que aún se encuentra en estudio, ya que la evidencia actual sugiere que la dosis reducida a la mitad se ha asociado a mortalidad y tasa de hemorragia similar a la dosis completa, pero se asocia a una mayor necesidad de escalar la terapia hacia una fibrinólisis secundaria o terapia guiada por catéter (18).

La fibrinólisis en dosis estándar únicamente se encuentra indicada en el EP agudo de alto riesgo, para revertir rápidamente el compromiso hemodinámico. Se encuentran aprobados tres medicamentos para este uso: la estreptoquinasa, la uroquinasa y el activador tisular del plasminógeno recombinante (alteplasa) (19). La “Food and Drug Administration” (FDA) de Estados Unidos ha aprobado la utilización de 100 mg de activador del plasminógeno tisular en infusión continua a través de una vía periférica durante 2 horas para la fibrinólisis del EP agudo (16). En casos más severos como paro cardíaco producto del EP se puede administrar como un bolo único, 100 mg de alteplasa en 15 minutos o 50 mg en 1 minuto (17).

Las contraindicaciones absolutas de esta terapia incluyen ictus en los 6 meses anteriores; neoplasia del sistema nervioso central; cirugía o traumatismo importante neurológico, oftalmológico, abdominal, cardíaco, torácico, vascular u ortopédico (incluido el síncope asociado a un golpe en la cabeza o una fractura esquelética) en las 3 semanas previas; y hemorragia activa (19).

Terapias guiadas por catéter

Este espectro de tratamiento incluye la terapia fármaco mecánica, la fibrinólisis dirigida por catéter y la embolectomía mecánica (16). Esta terapia surge como alternativa a la fibrinólisis sistémica a dosis completas con el objetivo de disminuir el riesgo de hemorragia (19). La fibrinólisis guiada por catéter facilitada por ecografía con el sistema EKOSonic (Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, EE.UU) es la técnica percutánea más estudiada (16,19).

El estudio SEATTLE II (Prospective, Single-Arm Multi-Center Trial of EkoSonic Endovascular System and Activase for Treatment of Acute Pulmonary Embolism) evaluó la seguridad y eficacia de la fibrinólisis a dosis bajas dirigida por catéter y facilitada por ultrasonido. En este estudio se concluyó que esta terapia disminuyó la dilatación del ventrículo derecho, redujo la hipertensión pulmonar, disminuyó la carga de trombos y minimizó la hemorragia intracraneal en pacientes con EP de riesgo intermedio y alto (20). La combinación de fibrinólisis local más trombectomía mecánica tienen mayor eficacia en disolver el trombo ya que, consiguen una mayor

concentración local de fármaco con una dosis total menor de fármaco fibrinolítico y así una disminución de las complicaciones hemorrágicas (16). Las técnicas de embolectomía por catéter puramente mecánicas pueden ser útiles en pacientes con EP con contraindicaciones para el tratamiento fibrinolítico (16). Las Guías de la ESC del 2019 sugieren la terapia guiada por catéter como alternativa a la embolectomía quirúrgica para pacientes con EP de alto riesgo en los que la fibrinólisis sistémica no ha sido efectiva o está contraindicada (Clase IIa; Nivel de Evidencia: C) y como alternativa a la fibrinólisis sistémica en pacientes con un deterioro hemodinámico a pesar de la anticoagulación (Clase IIa; Nivel de Evidencia: C) (1).

Embolectomía pulmonar quirúrgica

El reconocimiento de la embolectomía pulmonar quirúrgica como opción terapéutica para el EP de intermedio y alto riesgo y la implementación de la oxigenación con membrana extracorpórea venoarterial (ECMO VA) han revolucionado el abordaje terapéutico de esta patología durante las últimas décadas (21). En 1908, Frederic Trendelenburg realizó la primera embolectomía quirúrgica en la historia; sin embargo, la mortalidad era sumamente elevada, los primeros pacientes fallecieron horas después de la cirugía y fue hasta 1924 que se reportó el primer paciente recuperado por completo posterior a esta cirugía. Dada la alta mortalidad de esta técnica durante años, John Gibbon se interesó en investigar para caracterizar la presentación clínica del EP agudo y además comenzó a trabajar en una máquina para oxigenar la sangre y mantener la circulación, lo que llevó a al desarrollo del bypass cardiopulmonar. En 1953, Gibbon ejecutó la primera cirugía cardíaca utilizando bypass cardiopulmonar para el cierre de una comunicación interauricular, pero fue hasta el final del siglo XX que se comenzó a implementar en la embolectomía pulmonar aguda en pacientes con EP agudo y se demostró que hacer la cirugía más temprano redujo la mortalidad al 10% o menos después de este procedimiento (21).

Las guías más recientes de la Asociación Americana del Corazón y la Sociedad Europea de Cardiología describen las indicaciones de la cirugía, entre las que se incluyen el EP de riesgo intermedio o alto con cualquiera de los siguientes: contraindicación del tratamiento fibrinolítico, ya mencionados anteriormente, fallo con el tratamiento fibrinolítico, foramen oval permeable, embarazo, shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca derecha y un trombo en tránsito en las cavidades derechas (1,22).

El abordaje quirúrgico se basa en tres métodos (21):

1. Embolectomía pulmonar en presencia de EP de alto riesgo con un coágulo fresco en el lumen arterial.
2. Tromboembolectomía pulmonar en presencia de EP de alto riesgo subaguda con un trombo semi-organizado en la pared arterial.
3. Tromboendarectomía pulmonar en presencia de EP crónica con un trombo organizado en la pared arterial.

La mortalidad elevada de la embolectomía pulmonar quirúrgica posiblemente se atribuye al hecho de que estos pacientes son por definición de mayor riesgo que aquellos sometidos a un tratamiento médico. No se ha evidenciado ninguna ventaja de supervivencia del tratamiento trombolítico sobre la cirugía en estos pacientes, incluso las complicaciones hemorrágicas son significativamente mayores en el uso de trombólisis (7).

EP crónico en un contexto agudo

Este concepto surgió de estudios en población con hipertensión pulmonar crónica tromboembólica (HPCTE) en los que se demostró que hasta 41% de estos pacientes habían presentado un EP de riesgo alto años anteriores (21). La evidencia indica que muchos pacientes con EP agudo presentan hipertensión pulmonar en el momento de la presentación aguda y que con frecuencia se logra identificar una patología crónica asociada (21). La HPCTE se clasifica como hipertensión pulmonar del grupo número 4 (23) y se caracteriza por una obstrucción arterial pulmonar persistente, vasoconstricción pulmonar y una artropatía secundaria

de pequeños vasos, que provoca disnea crónica y limitación funcional (19). El diagnóstico de HPCTE se basa en los hallazgos obtenidos después de al menos 3 meses de anticoagulación eficaz, se requiere una PAP media ≥ 25 mmHg asociado a una presión de enclavamiento arterial pulmonar ≤ 15 mmHg, documentada mediante un cateterismo cardíaco derecho en un paciente con defectos de perfusión no coincidentes en la gammagrafía pulmonar V/Q. (1). Es importante mencionar que estos pacientes clínicamente suelen estar hemodinámicamente estables dada la adaptación crónica del ventrículo derecho. La tromboendarterectomía bilateral quirúrgica es el tratamiento de elección para estos pacientes (1). Esta se puede realizar en agudo o cuando el paciente está estabilizado (21). Este tratamiento es potencialmente curativo e incluso es capaz de normalizar la hemodinámica pulmonar (23). En aquellos pacientes que no sean candidatos a tratamiento quirúrgico, la angioplastia con balón es una buena alternativa (23).

Tratamiento postoperatorio

Estos pacientes tienen una naturaleza crítica, la hemorragia, la hipoxemia, la insuficiencia ventricular derecha y el shock cardiogénico deben tratarse de forma agresiva. Los inotrópicos y la ventilación mecánica se utilizan de rutina. Por el uso de la bomba extracorpórea y la obstrucción del tracto de salida cardiaco en el preoperatorio es frecuente que estos pacientes desarrollen lesión renal aguda por hipoperfusión (7).

Con el objetivo de disminuir el EP recurrente es necesario anticoagular estos pacientes, incluso se ha evidenciado que con una anticoagulación adecuada el riesgo de recurrencia es inferior al 5% (7). Actualmente, se emplean anticoagulantes orales directos como tratamiento de primera línea, se incluyen el dabigatran, apixaban, rivaroxaban y edoxabán (7).

Rol del ECMO VA en la EP aguda

La terapia con ECMO es útil en casos severos de EP considerados inoperables o que no sean susceptibles a los otros tratamientos intervencionistas avanzados (24). La configuración en casos de insuficiencia cardiaca derecha es el ECMO veno-arterial. Cabe mencionar que el uso de esta terapia se asocia a una alta incidencia de complicaciones aunque se utilice por periodos cortos (1). Según las guías de la ESC la utilización de ECMO como técnica independiente con anticoagulación es controversial y deben considerarse terapias adicionales, como la embolectomía quirúrgica (1).

El ECMO VA puede ser usado como parte de la recuperación postoperatoria o como puente para la decisión y previo a la intervención en el EP de alto riesgo. La insuficiencia cardiaca derecha, edema pulmonar y hemoptisis suelen ser complicaciones postquirúrgicas. El óxido nítrico puede facilitar la retirada del bypass cardiopulmonar y mejorar la oxigenación. Sin embargo, en caso de dificultades importantes, la ECMO VA suele ser la mejor opción. La canulación puede ser periférica (vasos femorales) o central mediante esternotomía, esta tiene la ventaja de evitar la disección de un nuevo lecho quirúrgico, facilita el drenaje del corazón derecho y evita el riesgo de síndrome del arlequín (21). Usualmente, el paciente mejora en 2 o 3 días, en este momento se puede retirar el ECMO VA y cerrar el tórax (21). En casos en que se utilice el ECMO VA para estabilizar a los pacientes en shock hemodinámico antes de decidir otras intervenciones como la trombólisis, la embolectomía quirúrgica o la embolectomía dirigida por catéter, se prefiere el ECMO VA periférico. Esto es debido a que puede introducirse bajo anestesia local, lo que ofrece una seguridad adicional al evitar la intubación y la ventilación con presión positiva (21) Kaso et al, publicaron un metaanálisis sobre el uso de ECMO VA en EP masivo agudo, se estudiaron 791, de los cuales 521 no recibieron ECMO VA y 270 si lo usaron. Aunque la mortalidad hospitalaria no fue significativamente diferente, la utilización de ECMO VA se asoció con una menor mortalidad y su utilización es una buena opción para reanimar a pacientes con inestabilidad hemodinámica en el contexto de una embolia pulmonar masiva aguda (25).

CONCLUSIÓN

El EP agudo es una patología con alta mortalidad que requiere de un abordaje diagnóstico y terapéutico rápido y efectivo. Esto se consigue mediante la utilización de reglas de predicción clínica y avances en la interpretación de los resultados del dímero D, ya que con una mejoría en el abordaje diagnóstico se disminuye la necesidad de estudios de imagen para excluir el EP. La estratificación del riesgo es el paso fundamental para guiar el tratamiento que puede ir desde la anticoagulación sistémica en pacientes de bajo riesgo, sin datos de insuficiencia cardiaca derecha, hasta tratamientos avanzados en casos de EP de intermedio y alto riesgo como la fibrinólisis sistémica, tratamientos guiados por catéter, la embolectomía pulmonar quirúrgica y el uso de ECMO. Las opciones de tratamiento disponibles han cambiado a lo largo de las últimas décadas, en especial con la introducción de los NACOs, producto de sus beneficios como comodidad de empleo, menor necesidad en la monitorización y menor tasa de hemorragia en comparación con los AVK. La decisión de elegir terapias avanzadas requiere de una evaluación del estado hemodinámico, compromiso respiratorio y grado de viabilidad del ventrículo derecho. A pesar de la alta mortalidad con los abordajes quirúrgicos en años anteriores, la intervención quirúrgica temprana y la utilización de ECMO VA han contribuido con grandes avances en el manejo y ahora ofrecen una opción de tratamiento segura y adecuada que puede reducir la mortalidad y la morbilidad asociadas al EP agudo.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). [Internet]. France; 2019; 41, 543- 603. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/4/543/5556136>
2. Duffett L, Castellucci L, Forgie M. Pulmonary embolism: update on management and controversies. BMJ [Internet]. 2020;370:m2177. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32759284/>
3. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute pulmonary embolism: A review: A review. JAMA [Internet]. 2022;328(13):1336-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.16815>
4. Kahn SR, de Wit K. Pulmonary embolism. N Engl J Med [Internet]. 2022;387(1):45-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp2116489>
5. Ho AT, Bellamy N, Naydenov S. Trends in Mortality in Acute Pulmonary Embolism. Semin Respir Crit Care Med [Internet]. 2021;42:171-175. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33694140/>
6. Huisman N, Barco S, Cannegieter S, Le Gal G, Konstantinides S, Reitsma P, et al. Pulmonary embolism. Nat. Rev. Dis. Primers. 2018. Vol 4; 18028. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29770793/>

7. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current management of acute pulmonary embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2020;26(2):65-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.5761/atcs.ra.19-00158>
8. Meyer G. Effective diagnosis and treatment of pulmonary embolism: Improving patient outcomes. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014;107(6-7):406-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2014.05.006>
9. Toplis E, Mortimore G. The diagnosis and management of pulmonary embolism. *Br J Nurs* [Internet]. 2020;29(1):22-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12968/bjon.2020.29.1.22>
10. Kukla P, Długopolski R, Krupa E, Furtak R, Szełemej R, Mirek-Bryniarska E, et al. Electrocardiography and prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Cardiol J* [Internet]. 2011;18(6):648-53. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/view/21176/16780
11. Bastidas-Goyes AR, Faizal Gómez NI, Ortiz-Ramírez S, Aguirre-Contreras G. Rendimiento diagnóstico de tres reglas de predicción clínica para embolia pulmonar. *Acta Med Colomb* [Internet]. 2020;45(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.36104/amc.2020.1384>
12. Penalzoza A, Melot C, Motte S. Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism. *Thromb Res* [Internet]. 2011;127(2):81-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2010.10.026>
13. Hepburn-Brown M, Darvall J, Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management: A review of acute pulmonary embolism. *Intern Med J* [Internet]. 2019;49(1):15-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/imj.14145>
14. Penalzoza A, Verschuren F, Dambrine S, Zech F, Thys F, Roy P-M. Performance of the Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (the PERC rule) combined with low clinical probability in high prevalence population. *Thromb Res* [Internet]. 2012;129(5):e189-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2012.02.016>
15. Palm V, Rengier F, Rajiah P, Heussel CP, Partovi S. Acute pulmonary embolism: Imaging techniques, findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. *Rofo* [Internet]. 2020;192(1):38-49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/a-0900-4200>
16. Piazza G. Advanced management of intermediate- and high-risk pulmonary embolism: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020;76(18):2117-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.028>
17. Dudzinski DM, Giri J, Rosenfield K. Interventional treatment of pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2017;10(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004345>
18. Kiser TH, Burnham EL, Clark B, Ho PM, Allen RR, Moss M, et al. Half-dose versus full-dose alteplase for treatment of pulmonary embolism. *Crit Care Med* [Internet]. 2018;46(10):1617-25. Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2018/10000/Half_Dose_Versus_Full_Dose_Alteplase_for_Treatment.9.aspx
19. Chopard R, Behr J, Vidoni C, Ecartot F, Meneveau N. An update on the management of acute high-risk pulmonary embolism. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(16):4807. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11164807>

20. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: The SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2015;8(10):1382-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.02>
21. de Perrot M. Role of extracorporeal membrane oxygenation and surgical embolectomy in acute pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2022;28(5):384-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000897>
22. Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: Current status and principles for the development of novel evidence: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* [Internet]. 2019;140(20):e774-801. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000707>
23. Domingo E, Pérez Hoyos S, Grignola JC. Pulmonary hypertension due to chronic pulmonary thromboembolism. An evolving disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2021;74(5):368-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.11.015>
24. Kmiec L, Philipp A, Floerchinger B, Lubnow M, Unterbuchner C, Creutzenberg M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for massive pulmonary Embolism as bridge to therapy. *ASAIO J* [Internet]. 2020;66(2):146-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MAT.0000000000000953>
25. Kaso ER, Pan JA, Salerno M, Kadl A, Aldridge C, Haskal ZJ, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for acute massive pulmonary embolism: A meta-analysis and call to action. *J Cardiovasc Transl Res* [Internet]. 2022;15(2):258-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12265-021-10158-0>

Comorbilidad cardiaca en epilepsia: una revisión bibliográfica.

Cardiac comorbidity in epilepsy: a bibliographic review.

José Julián Alvarado Arguedas¹, Carlos Mario Sequeira Quesada², Juan Rafael Santillán Zuñiga³, Ariel David Jiménez Rivera⁴, Daniela Rodríguez Arroyo⁵

1, 3 y 4 Licenciado en Medicina y Cirugía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

2 Médico Residente, Posgrado de Neurología, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

5 Licenciada en Medicina y Cirugía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: José Julián Alvarado Arguedas josejalvarado15@gmail.com

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad caracterizada por crisis epilépticas recurrentes debido a actividad neuronal anormal o excesiva a nivel cerebral. Dichas crisis están asociadas a un aumento en comorbilidad cardiaca. En primer lugar, se ha evidenciado una relación de la epilepsia con arritmias cardiacas, siendo la más prevalente la taquicardia sinusal. Además, entidades como bloqueos AV o incluso asistolia se han visto asociados. Diversos mecanismos se han estudiado como los causantes, entre los que destacan alteraciones a nivel de canales iónicos, los cuales en muchos casos están asociados con alteraciones genéticas en canales que se encuentran tanto a nivel cerebral como cardiaco. Otro aspecto importante es la presencia de cambios estructurales, así como cambios moleculares a nivel cardiaco entre lo que se ha evidenciado disfunción sistólica y diastólica, además de hipertrofia ventricular. Asimismo, se ha encontrado la asociación de epilepsia con aumento en la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares y la afectación directa por medicamentos. En esta revisión bibliográfica se evidencia que todos estos factores cumplen un papel en el riesgo cardiovascular, sin embargo, no en todos se ha encontrado una relación estadísticamente significativa, principalmente por problemas al diferenciar la relación directa con la mortalidad cardiovascular.

Palabras clave: Epilepsia, arritmia cardiaca, hipertrofia ventricular, comorbilidad, medicamentos anticrisis.

ABSTRACT

Epilepsy is a disease characterized by recurrent epileptic seizures due to abnormal or excessive neuronal activity in the brain. It has been shown that these crises are associated with an increase in cardiac comorbidity. First, a relationship between epilepsy and cardiac arrhythmias has been shown, the most prevalent being sinus tachycardia. However, other entities like AV blocks or even asystole has been associated. Various mechanisms have been studied as the cause of these arrhythmias, among which, alterations at the level of ion channels stand out, which in many cases are associated with genetic alterations that cause channels that are found both in the brain and heart. Another aspect that has been evidenced is the presence of structural changes, as well as by molecular changes at the cardiac level, examples of these are systolic and diastolic dysfunction, in addition to the presence in some cases of ventricular

Cómo citar:

Alvarado Arguedas, J. J., Sequeira Quesada, C. M., Santillán Zuñiga, J. R., Jiménez Rivera, A. D., & Rodríguez Arroyo, D. Comorbilidad cardiaca en epilepsia: una revisión bibliográfica. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.640>

Recibido: 13/Feb/2023

Aceptado: 10/Oct/2023

Publicado: 14/Dic/2023



hypertrophy. Another aspect that has been found is the association of epilepsy with an increased prevalence of cardiovascular risk factors such as dyslipidemia, as well as relationship between the drugs and the cardiac dysfunction. This article found that there is a relationship between all these factors and cardiac dysfunction, although, some of these weren't statistically significant, mainly by the lack of strong evidence of direct affectation of the cardiac structures.

Keywords: Epilepsy, sudden cardiac death in epilepsy, cardiac arrhythmia, ventricular hypertrophy, epilepsy drugs.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad que afecta a más de 50,000,00 personas a nivel mundial. Esta se caracteriza por crisis epilépticas recurrentes debido a una actividad neuronal anormal o excesiva sincrónica en el cerebro (1). Observaciones sobre esta enfermedad evidencian una relación entre enfermedades cardíacas y la epilepsia, con una descripción inicial del riesgo de muertes súbitas inesperadas, lo cual llevó a la definición ya conocida de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) por sus siglas en inglés. Este ente se define como una muerte súbita que ocurre en ausencia de una causa conocida como trauma, infección o una enfermedad específica, o cuando no hay una causa evidenciable post mortem (2). Sin embargo, este no es el único ente cardíaco que ha sido relacionado con la epilepsia (1). Se ha observado que alrededor de 30-45% de las muertes en personas con epilepsia son debido a diversas enfermedades cardiovasculares tanto previas como de novo, asimismo, se ha observado que diversas enfermedades cardíacas tienden a aparecer a edades más tempranas en pacientes con epilepsia en comparación con la población general (3) (4).

También se ha visto una relación con la enfermedad coronaria, falla y diversas arritmias cardíacas. Diversos estudios han demostrado que en la epilepsia se observan alteraciones en los canales iónicos cardíacos y disfunción molecular que lleva a remodelamiento estructural del tejido cardíaco, todo esto llevando a un aumento en la comorbilidad cardiovascular (1). Asimismo, se ha demostrado que diversos medicamentos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares o incluso empeorar enfermedades cardiovasculares preexistentes (5). En este artículo se resume un poco los mecanismos moleculares y patológicos, así como los hallazgos que se han descrito acerca de las diversas alteraciones cardiovasculares en pacientes con epilepsia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar la revisión bibliográfica de este artículo se realizó una búsqueda de artículos científicos de máximo 5 años de antigüedad. Para esto se utilizaron bases de datos conocidas como lo son Pubmed, ClinicalKey y Science Direct, utilizando palabras clave como epilepsia, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, muerte súbita. En este caso se encontraron 48 artículos que cumplían con la presencia de información asociada con las palabras clave de búsqueda. De estos artículos se excluyeron todos los artículos que tuvieran más de 5 años de antigüedad, asimismo, como criterios de selección se utilizaron únicamente artículos de revisión bibliográfica, además los artículos seleccionados debían contener explicaciones acerca de los mecanismos fisiopatológicos que explicarían los múltiples mecanismos y hallazgos y tener información que relacionara la epilepsia con la enfermedad cardiovascular, como criterios de exclusión se excluyeron todos los artículos con más de 5 años de antigüedad, asimismo todos los artículos que estuvieran en idioma diferente al inglés o español, utilizando al final un total de 16 artículos de revisión.

Desarrollo

Relación de epilepsia con arritmias cardíacas

Diversos estudios han descrito diversas arritmias durante o después de las crisis epilépticas. Estudios de monitoreo con electroencefalograma (EEG) y electrocardiograma (ECG) demuestran que el 90-100% de convulsiones del lóbulo temporal son acompañadas por cambios en la actividad cardiaca (6). La taquicardia sinusal es el patrón ictal más común, evidenciado en alrededor del 80% de las convulsiones y en 82% de personas epilépticas (7). Sin embargo, la mayoría de las veces se presenta asintomático. La arritmia clínicamente relevante es la asistolia ictal ocurre en el 0.3% de las personas con epilepsia refractaria focal (7).

La asistolia ictal, bradicardia y bloqueos AV ocurren predominantemente en personas con epilepsia del lóbulo temporal (6). Clínicamente, la asistolia ictal se caracteriza por la pérdida súbita del tono durante una crisis no cognitiva y se define como la ausencia de complejos QRS por más de 4 segundos luego del inicio de una crisis epiléptica evidenciada por EEG (6). El patrón circulatorio es similar al de un síncope vasovagal con un enlentecimiento transitorio, progresivo y autolimitado de la frecuencia cardiaca y disminución de la presión arterial. Por algún tiempo se pensó que la asistolia ictal era un posible mecanismo para la SUDEP, sin embargo, ahora se sabe que esto no es así, ya que solo hay un caso reportado en el que la asistolia ictal no fue autolimitada (6).

El mecanismo preciso de la asistolia ictal es desconocido, se cree que resulta de la actividad epileptogénica estimulando directamente redes autonómicas centrales. Como alternativa, la liberación catecolaminérgica inducida por la convulsión puede evocar una respuesta vagal causando cardio-inhibición y vasodilatación (6). La asistolia ictal se asume como ser de tipo autolimitada, algunos estudios retrospectivos sugieren que la mejoría en el control de las crisis convulsivas puede prevenir la asistolia ictal. Asimismo, se recomienda suspender medicamentos que sean inotrópicos negativos y considerar la implantación de algún monitor (6). Si los episodios de asistolia persisten, se debe considerar la implantación de un marcapasos cardiaco para reducir el riesgo de trauma (6).

Otra arritmia que se ha visto es la asistolia postictal, la cual es menos común y está asociada más a epilepsias convulsivas y no tanto a focales (1). Dicha entidad tiene una tasa de fatalidad más alta. Todos los casos fatales tienen una crisis con supresión generalizada postictal inmediata en el electroencefalograma (EEG) y un curso de apnea transitoria y asistolia resultando en apnea terminal seguida de asistolia terminal (1). Aún no se sabe el mecanismo específico que causa esto, sin embargo, la inhibición excesiva que causa depresión del tallo cerebral puede jugar un papel importante (1).

Otra arritmia postictal rara es la taquicardia ventricular/fibrilación ventricular (VT/VF) (1). En este caso ocurren directamente siguiendo una crisis convulsiva. El mecanismo es desconocido, sin embargo, se sabe que las crisis convulsivas pueden tener efectos proarritmogénicos al activar el sistema nervioso simpático (SNS), que se ha reflejado por el pico de catecolaminas y actividad electro-dérmica (1). Asimismo, al mismo tiempo las crisis convulsivas pueden incrementar la deprivación de oxígeno del corazón al inducir taquicardia sinusal y desbalance respiratorio causando hipoxemia (1). También se ha encontrado que marcadores electrocardiográficos de muerte súbita cardiaca como acortamiento o alargamiento del QTc y alternancia de ondas T son más prevalentes durante y después de las crisis convulsivas (1). Se ha observado que el riesgo de VT/VF en personas con epilepsia es tres veces mayor que la población general (1). En un análisis retrospectivo de estos casos de epilepsia y VT/VF se demostró que la mayoría no estaban relacionados con convulsiones y que se relacionaban más con enfermedad cardiaca previa o resultado de infarto agudo del miocardio (1). Alguna enfermedad cardiovascular previa fue un mejor predictor para VT/VF en pacientes epilépticos que los marcadores de severidad de epilepsia (7).

El riesgo incrementado de episodios de VT/VF no relacionados con convulsiones en pacientes epilépticos puede ser explicada por la alta comorbilidad cardiaca (7). Las personas con epilepsia pueden tener una propensión a muerte súbita cardiaca, así como reducción en la variabilidad de la frecuencia cardiaca, una

medida del balance simpato-vagal del corazón que también es un marcador de muerte súbita cardíaca y que empeora progresivamente en personas con epilepsia refractaria (7).

Otro mecanismo que explica la asociación entre arritmias y epilepsia es el factor de riesgo genético relacionado (2). Cada vez se conocen más genes que están potencialmente relacionados a las arritmias cardíacas en epilepsia (2). Varias mutaciones en genes de canales iónicos que se encuentran tanto en cerebro como el corazón podrían ser la causa de las arritmias y las crisis convulsivas (8). La primera relación genética relacionada con epilepsia y arritmias cardíacas fue el descubrimiento de los genes del canal cardíaco de sodio SCN5A en el cerebro. Después más variantes patógenas de la familia de genes que provocan un QT prolongado (KCNQ1, KCNH2 y SCN5A) se han relacionado con epilepsia (8).

En algunos síndromes epilépticos el riesgo de SUDEP parece particularmente alto. El ejemplo más reconocido es el del síndrome de Dravet (DS), un síndrome epiléptico severo con alta mortalidad prematura, causada por una mutación en el SCN1A. En ratones con SCN1A mutado se han reconocido cuadros de bradicardia postictal y fibrilación ventricular activada por convulsiones (8).

En sujetos con DS se han encontrado marcadores asociados con el riesgo de muerte súbita como lo son el incremento en la dispersión del QT y una disminución del HRV. Otros ejemplos menos estudiados de genes asociados a SUDEP son KCNA1, SCN8A, KCNQ1, KCNH2 y SCN5A (8). El KCNA1 es expresado en el nervio vago, así como en el cerebro y es asociado con convulsiones, arritmias cardíacas, hiperexcitabilidad del nervio vago y muerte prematura en ratones. En el caso del gen SCN8A, este codifica para un canal de sodio que es expresado en el corazón y el cerebro de ratones y juega un rol en la asociación entre excitación y contracción, así como la propagación del potencial de acción y la función de marcapasos (8). Además, en otros estudios se han descrito genes que son potenciales candidatos como factores de riesgo para SUDEP, entre los que se encuentran FBN1, HCN1, SCN4A, EFHC1, CACNA1A, SCN11A y SCN10A (9).

Asimismo, tenemos varios medicamentos antiepilépticos que pueden provocar arritmias cardíacas, principalmente aquellos con propiedades bloqueantes de canales de sodio (5). La complicación más frecuente es la conducción atrioventricular (AV). Sin embargo, también se han reportado cambios en el segmento ST, patrones similares al síndrome de Brugada, fibrilación atrial y prolongación del QTc (1). Por ejemplo, la carbamazepina es conocida por provocar bloqueos en la conducción AV, este patrón es casi exclusivo de mujeres adultas mayores. Además, la administración rápida de fenitoína puede causar falla sinusal e hipotensión (1).

Relación de la epilepsia y condiciones cardíacas estructurales

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que las personas con epilepsia tienen una mayor prevalencia de enfermedad cardíaca estructural y que dichas enfermedades cardíacas tienen a dar una contribución significativa para la mortalidad incrementada de estos pacientes con respecto a la población general (9).

Los factores de riesgo compartidos pueden ser causantes de la relación entre epilepsia y enfermedad cardíaca, adición a los factores genéticos y etiológicos (9). Las personas con historia de epilepsia tienden a ser obesos, físicamente inactivos, fumadores y tienen un peor perfil de riesgo cardiovascular. No es de sorprenderse que las personas con epilepsia tienen mayores tasas de enfermedad cerebro y cardiovascular mayores a los controles (8).

Estudios ecocardiográficos de pacientes con epilepsias generalizadas sin tratamiento han evidenciado marcadores de tanto disfunción sistólica como diastólica (8). Asimismo, un estudio reciente encontró un aumento en la rigidez cardíaca en pacientes jóvenes con epilepsia del lóbulo temporal en los que no había enfermedad cardiovascular previa conocida (10). Algunos análisis toman a la disfunción autonómica como la responsable de más del 50% de dichas anormalidades cardíacas (10). Un estudio evidenció que los únicos

predictores independientes significativos de neuropatía cardíaca autonómica son la duración del tratamiento y la frecuencia de convulsiones. Con respecto a esto se ha visto que pacientes que han recibido tratamiento por menos de 10 años tienen mayor riesgo de neuropatía autonómica cardíaca que aquellos con una mayor duración del tratamiento. Asimismo, pacientes que tienen más de cuatro crisis convulsivas al mes, tienen mayor riesgo que los que tienen un menor número de crisis (11).

Sobreestimulación simpática relacionada con convulsiones puede dañar el miocardio y llevar a remodelamiento cardíaco maladaptativo, con evidencia de hipertrofia excéntrica y miocardiopatía dilatada secundaria a epilepsia (1) (10). Es de gran significancia que las anomalías estructurales cardíacas observadas en epilepsia están por sí mismas independientemente asociadas con remodelamiento de canales iónicos (10). Dado esto, se ha evidenciado la expresión alterada de diversos canales de sodio, potasio, calcio y cloruro en personas con falla cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada. El incremento crónico del tono simpático y un tono vagal disminuido están relacionados con arritmias y muerte súbita cardíaca al promover remodelamiento secundario a incrementos en calcio intracelular y reducción en corrientes de potasio en el corazón, alterando la duración del potencial de acción celular llevando a repolarización eléctrica heterogénea (10) (11). Todo esto puede llevar a automatismo anómalo que puede causar arritmias. Se ha evidenciado también crecimiento anómalo de fibras nerviosas en el miocardio luego de isquemia, lo cual favorece estimulación eléctrica asimétrica con lo cual promueven arritmias (12). Es importante tomar en cuenta que se ha observado que en los niños, a diferencia de los adultos, el mecanismo más importante es una disminución del sistema parasimpático, mientras que en adultos es el aumento del sistema simpático (13).

En un estudio también se evidenció un aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes epilépticos. Con respecto a esto hay diversos cambios estructurales observados, como por ejemplo, depósitos fibrosos en varios componentes del corazón, como lo es el ventrículo izquierdo. Asimismo, se ha observado hipertrofia del ventrículo izquierdo que es reconocido como un posible signo temprano de falla cardíaca (13). Otro mecanismo posible es la hipoxia inducida por la epilepsia, así como la “toxicidad por catecolaminas” explicada previamente (14).

El tratamiento de la epilepsia también puede contribuir con un peor perfil de riesgo cardiovascular. El uso de fenitoína o carbamazepina puede llevar a marcadores serológicos vasculares elevados y resultar en una aterosclerosis acelerada (15). Otros medicamentos como el ácido valproico y la carbamazepina también son conocidos por provocar aumento de peso y riesgo aumentado de desarrollar enfermedad hepática grasa no alcohólica y síndrome metabólico, lo cual conduce a deterioro del perfil de riesgo cardiovascular (1).

La co-ocurrencia de epilepsia y enfermedad cardíaca a veces acompañada de déficit intelectual puede resultar de síndromes de múltiples malformaciones (8). La enfermedad cerebrovascular es un factor de riesgo común en epilepsia y tiene que ver con alrededor de un tercio de los pacientes diagnosticados de novo luego de los 60 años. En particular los eventos isquémicos con afectación cortical, hemorragia cerebral y convulsiones post-evento cerebrovascular tempranas, tienen un riesgo incrementado de epilepsia post ECV (16).

La actividad epileptogénica puede no solo inducir arritmias, sino también provocar cambios cardíacos estructurales. Las convulsiones epileptogénicas han reportado provocar isquemia cardíaca debido a efectos agudos y crónicos en el corazón. La isquemia miocárdica transitoria indicada por depresión del segmento ST ha sido también reportada. (14) Asimismo, las convulsiones son la segunda condición más frecuente del sistema nervioso central (CNS) conocida por inducir síndrome de Takotsubo (TTS) (6). El tipo de convulsión que más frecuentemente produce TTS es la convulsión tónico-clónica generalizada. Las convulsiones más frecuentemente causan TTS debido a liberación de catecolaminas inducidas por estrés. Esta liberación abundante de catecolaminas puede contribuir a estatus epiléptico fatal, sin embargo, no se ha visto relación entre TTS y SUDEP (12).

Relación de epilepsia con factores de riesgo cardiovasculares

Se ha evidenciado que las personas con epilepsia tienen peores comportamientos de salud que la población general, incluyendo peores dietas y menor actividad física (3). A diferencia de esto se ha evidenciado que tienen a tomar una menor cantidad de bebidas alcohólicas (3). A pesar de esto, un estudio no logró demostrar diferencias significativas en valores de laboratorio de los distintos factores de riesgo cardiovascular, como lo son la hemoglobina glicosilada (HbA1c), presión arterial y colesterol. Sin embargo, si se evidenció un aumento en el riesgo ASCDV, con un riesgo a 10 años para las personas con epilepsia de un 2.5%, en comparación con un 1.7% en la población general (3).

También se ha demostrado que las personas con epilepsia tienen la misma o mejores tasas de tratamiento y control en el uso de tratamiento para la presión, diabetes o dislipidemia (3). Teniendo en cuenta que la hipertensión y la enfermedad cerebrovascular son los principales factores de riesgo para muerte súbita, según se demostró en un estudio (2). En el caso de las personas con hipertensión arterial, se ha observado que las personas con epilepsia tienen mejor conocimiento y conciencia acerca de su enfermedad que las personas de la población general. Esta relación se piensa que es causada por la mayor visita a servicio de salud de personas con epilepsia que permite una mejor detección y seguimiento de las diversas enfermedades crónicas (3).

Efecto de medicamentos anticrisis en el riesgo cardiovascular

Diversos estudios han evidenciado la relación de los diversos medicamentos antiepilépticos en la comorbilidad cardiovascular. Primeramente, hay que recordar que los medicamentos antiepilépticos pueden clasificarse en aquellos enzimo-inducibles (EIAEDs) y los no enzimo-inducibles (NEIAEDs), basados en su acción en el sistema enzimático hepático (15). En el caso de los EIAEDs, estos están asociados con niveles elevados de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Sin embargo, a pesar de la evidencia de esta alteración metabólica provocada por este tipo de medicamentos, no hay evidencia de que esto aumente significativamente el riesgo cardiovascular (15). Es importante agregar que si hay un riesgo metabólico teórico aumentado debido a estas alteraciones en el perfil de lípidos de estos pacientes (15). Además, se ha evidenciado que a pesar de que son los EIAEDs los que se han visto mayormente asociados a estas alteraciones metabólicas, los NEIAEDs también pueden estar relacionados con un aumento en el riesgo metabólico (15).

Hablando ya propiamente de medicamentos específicos, el valproato de sodio es uno de los anticonvulsivantes más prescritos y ha sido relacionado con aumento de peso y diversas otras alteraciones metabólicas que provocan un aumento en el riesgo cardiovascular (15). Asimismo, el levetiracetam y la lamotrigina también han evidenciado un aumento en el riesgo cardiovascular (6). Un estudio en el que se compara el riesgo entre el levetiracetam/lamotrigina vs el valproato de sodio demostró que los pacientes en tratamiento con valproato de sodio tienen un riesgo cardiovascular aumentado, así como mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa mayor a los pacientes tratados con lamotrigina/levetiracetam (15). A pesar de esto se ha demostrado que un tratamiento óptimo de la epilepsia disminuye el riesgo de SUDEP y por ende la mortalidad, por lo que a pesar del aumento del riesgo que dan diversos medicamentos anticrisis, el beneficio es mayor de mantener un buen control de la enfermedad (5).

CONCLUSIÓN

En términos generales, diversos estudios han demostrado la relación que existe entre la epilepsia y las enfermedades cardiovasculares, siendo las arritmias y diversas alteraciones estructurales las más comunes. Sin embargo, muchos de estos factores no han logrado una relación estadísticamente significativa en la mortalidad, por lo que es difícil asegurar una relación directa con la comorbilidad cardiovascular y más bien asociada más con relaciones indirectas. Con respecto a los mecanismos que provocan dicha patología el más estudiado es la regulación anómala del sistema nervioso autónomo, así como las alteraciones a nivel de los canales iónicos. A pesar de que ya diversos mecanismos están explicados aún faltan muchos estudios para lograr explicar las distintas causas. Asimismo, el factor genético será cada vez una parte más importante en el entendimiento de esta relación. Con respecto a la relación de los medicamentos anticrisis y el riesgo

cardiovascular, se evidencia que a pesar de que sí existe una relación, el riesgo-beneficio entre dar un tratamiento óptimo y tratar de evitar el riesgo cardiovascular intrínseco de los medicamentos va a favor del control de la enfermedad. Aún hace falta más estudios para poder dilucidar todas las variantes que influyen en esta relación, así como la verdadera relación con la mortalidad.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shmueli S, van der Lende M, Lamberts RJ, Sander JW, Thijs RD. The heart of epilepsy: Current views and future concepts. *Seizure* [Internet]. 2017;44:176-83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.10.001>
2. Cheng CY, Hsu CY, Wang TC, Liu CY, Yang YH, Yang WH. Risk of Cardiac Morbidities and Sudden Death in Patients With Epilepsy and No History of Cardiac Disease: A Population-Based Nationwide Study. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(4):964-74.
3. Terman SW, Aubert CE, Hill CE, Skvarce J, Burke JF, Mintzer S. Cardiovascular disease risk, awareness, and treatment in people with epilepsy. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2021;117:107878. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107878>
4. Zack M, Luncheon C. Adults with an epilepsy history, notably those 45-64 years old or at the lowest income levels, more often report heart disease than adults without an epilepsy history. *Epilepsy and Behavior*. 2018;86:208-10.
5. Liang D, Gardella E, Kragholm K, Polcwiartek C, Sessa M. The Relationship Between Valproate and Lamotrigine/Levetiracetam Use and Prognosis in Patients With Epilepsy and Heart Failure: A Danish Register-Based Study. *J Card Fail*. 2022;28(4):630-8.
6. Zaccara G, Lattanzi S. Comorbidity between epilepsy and cardiac arrhythmias: Implication for treatment. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2019;97:304-12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.05.038>
7. Serdyuk S, Davtyan K, Burd S, Drapkina O, Boytsov S, Gusev E, et al. Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy: Results of long-term monitoring. *Heart Rhythm*. 2021;18(2):221-8.
8. Bernardi J, Aromolaran KA, Aromolaran AS. Neurological disorders and risk of arrhythmia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):1-15.
9. Coll M, Oliva A, Grassi S, Brugada R, Campuzano O. Update on the genetic basis of sudden unexpected death in epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8).
10. Li MCH, O'Brien TJ, Todaro M, Powell KL. Acquired cardiac channelopathies in epilepsy: Evidence, mechanisms, and clinical significance. *Epilepsia*. 2019;60(9):1753-67.

11. Adebisi AM, Komolafe MA, Idowu AO, Omon HE, Ogunniyi A. Cardiac Autonomic Neuropathy in Adult Epilepsy Patients in a Tertiary Hospital in South-Western Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2020;23:1437-42.
12. Fialho GL, Wolf P, Walz R, Lin K. Epilepsy and ultra-structural heart changes: The role of catecholaminergic toxicity and myocardial fibrosis. What can we learn from cardiology? *Seizure* [Internet]. 2019;71(June):105-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.07.002>
13. Ibrahim A, Soliman WM, Mesbah BEDM, Salem AS. Left ventricular dysfunction and cardiac autonomic imbalance in children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2021;176(March):106709.
14. Doege C, Luedde M, Kostev K. Epilepsy is associated with an increased incidence of heart failure diagnoses. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2021;125:108393. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108393>
15. Lee-Lane E, Torabi F, Lacey A, Fonferko-Shadrach B, Harris D, Akbari A, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of major cardiovascular events. *Epilepsia.* 2021;62(7):1604-16.
16. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(1):106-15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00225-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00225-2)

Abordaje de artritis séptica en el paciente pediátrico. Approach of septic arthritis in the pediatric patients.

Amalia López Acosta¹, Valerie Mora Quesada², Jeremy Quesada Jackson³

1, 2 y 3 Médico General, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Amalia López Acosta amaliamarialopez@gmail.com

RESUMEN

La artritis séptica es un proceso inflamatorio de origen bacteriano en las articulaciones, particularmente sinoviales. En niños la causa más común es por diseminación hematogena y el agente causal más frecuentemente involucrado es el *staphylococcus aureus*. La edad con mayor incidencia es entre los 2 y 6 años, de predominio en el género masculino y las articulaciones más comúnmente afectadas son la rodilla y cadera. La infección se genera cuando la actividad bacteriostática del líquido sinovial es superada por la carga bacteriana y posteriormente se produce una respuesta inflamatoria pronunciada. La clínica suele incluir dolor articular, limitación del movimiento, incapacidad de soportar su propio peso y fiebre; no obstante, es necesario identificar factores de riesgo y correlacionar los hallazgos clínicos con los resultados en estudios de laboratorio e imágenes como la radiografía y el ultrasonido para una mejor orientación diagnóstica, pues el diagnóstico diferencial es amplio y la sintomatología puede ser semejante a la de otras causas de artritis. El cultivo tanto en sangre como en líquido sinovial es un paso fundamental en el diagnóstico, pero de manera frecuente se reporta negativo por lo cual se han implementado nuevas pruebas diagnósticas como la reacción en cadena polimerasa para mejor dirección terapéutica. Tomando esto en cuenta es importante iniciar el tratamiento lo más pronto posible debido a las complicaciones del cuadro. El manejo de artritis séptica se basa principalmente en el drenaje quirúrgico y antibiótico, este último administrado siempre posterior a la toma de cultivos.

Palabras clave: Artritis, séptica, niño, aguda, diagnóstico.

ABSTRACT

Septic arthritis is an inflammatory process of bacterial origin located in the joints, particularly synovial joints. The most common cause of infection is via hematogenous dissemination and the most frequently involved microorganism is *Staphylococcus aureus*. The highest incidence of age ranges between 2 and 6 years old, predominantly in males, and the most affected joints are the knee and hip. The infection is generated when the bacteriostatic activity of the synovial space is overcome by the bacterial load and thereafter a pronounced inflammatory response is produced. Clinical manifestations usually include joint pain, limitation of movement, inability to bear weight, and fever, however it is necessary to identify risk factors and correlate the clinical findings with laboratory studies and imaging studies like X-ray and ultrasound for a better diagnostic approach since the differential diagnosis is ample and symptoms may be similar to the ones found in other causes of arthritis. Blood cultures and joint aspirate

Cómo citar:

López Acosta, A., Mora Quesada, V., & Quesada Jackson, J. Abordaje de Artritis Séptica en el Paciente Pediátrico. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.647>

Recibido: 01/Mar/2023

Aceptado: 03/Nov/2023

Publicado: 14/Dic/2023



culture is a fundamental step for diagnosis, nevertheless the latter is frequently negative, as a result other diagnostic tests have been implemented such as the polymerase chain reaction for better therapeutic adjustment. Considering this information, it is important to start treatment as soon as possible because of the risk of complications. The management of septic arthritis consists mainly of surgical drainage and antibiotic treatment administered ideally after cultures.

Keywords: Arthritis, septic, infant, acute, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La artritis séptica (AS) se define como un proceso inflamatorio de una articulación generado por una infección bacteriana, fúngica o viral.^{1,2} Esta involucra principalmente la cápsula sinovial y las estructuras alrededor.¹ Es la causa más común de artritis aguda, especialmente monoartritis.³ La AS en el paciente pediátrico es una emergencia quirúrgica en la cual se requiere de un diagnóstico temprano y tratamiento adecuado para evitar complicaciones de daño articular permanente.^{1,4,5} Según evidencia, la pérdida de cartílago comienza dentro de las primeras 8 horas después del inicio de la infección en la articulación.⁴ Este padecimiento normalmente es monoarticular y en la población pediátrica la articulación más involucrada es la rodilla, seguida de la cadera, sin embargo, cualquier articulación se puede ser afectada.^{1,5} El staphylococcus aureus es el patógeno asociado más común, no obstante, es posible encontrar otros patógenos, dependiendo de los factores de riesgo del niño.¹ Se requiere de una historia clínica detallada, examen físico completo, estudios de laboratorio y artrocentesis para llegar a un diagnóstico adecuado.^{1,4,5} Puede llegar a ser un diagnóstico desafiante, sobre todo en neonatos e infantes, quienes presentan una clínica atípica.⁴ La presentación clínica depende del patógeno causal, severidad de la infección, edad y condición de salud del paciente.¹ Los pilares del tratamiento son el lavado articular seguido de antibiotico-terapia dirigida.⁵ La progresión de la infección a sitios adyacentes puede resultar en alteraciones en el crecimiento, osteomielitis y su diseminación sistémica puede llegar a ser mortal.¹

Metodología

Con la presente revisión de tema se busca aportar a la comunidad médica información relevante acerca del abordaje de la artritis séptica en el paciente pediátrico. Para esto se realizó una revisión de artículos publicados en revistas científicas desde enero del 2018 hasta el 2023. Se revisaron un total de 28 artículos. Los criterios de inclusión utilizados para la selección de artículos fueron aquellos enfocados en presentación clínica, diagnóstico y manejo de la artritis séptica, se excluyeron artículos no relacionados. Se seleccionaron 16 artículos, tanto en inglés como en español. Las referencias bibliográficas fueron obtenidas de bases de datos como Google Scholar, PubMed, Elsevier y Pediatrics International.

Epidemiología

La AS ocurre más durante la niñez que a cualquier otra edad.¹ La prevalencia de AS en Estados Unidos es de aproximadamente 3-4 por cada 100.000 niños y hay una diferencia significativa entre países desarrollados y no desarrollados.^{1,2,4} La edad con mayor incidencia de presentación es de los 2 a los 6 años, con un pico a los 4 años de edad.^{3,5} Predomina en pacientes masculinos y es común en niños sanos.¹ Las articulaciones más afectadas son las de los miembros inferiores, sobre todo la rodilla y la cadera.^{1,3,4}

Se han identificado ciertos factores de riesgo que pueden predisponer a una AS como menores de 4 años de edad, sexo masculino, bacteremia, osteomielitis concomitante, inmunosupresos (diabetes mellitus, malignidades, VIH, terapia con corticoesteroides, malnutrición), hemoglobinopatías, prematuridad, bajo peso al nacer y un estatus socioeconómico bajo.¹

Mecanismo de infección

Los tres principales mecanismos de infección de la AS en el paciente pediátrico son la di-seminación hematológica, inoculación directa y extensión de un foco infeccioso contiguo.^{1,2,3,5}

Una vez que se encuentran las bacterias dentro de la articulación, se desarrolla una res-puesta inflamatoria aguda por toxinas y citocinas, lo que lleva a un daño irreversible en el cartílago articular.⁵

El líquido sinovial de las articulaciones tiene actividad bactericida, por lo que no todos los casos de bacterias que ingresan al espacio articular van a conducir a una infección.¹ Cuando estos mecanismos protectores son superados por un gran inóculo de bacterias u organismos altamente virulentos que no se pueden eliminar de manera efectiva, las células sino-viales fagocitan hasta el 90% de las bacterias y se inicia una fuerte respuesta inflamatoria aguda.¹

La diseminación hematológica es el mecanismo de infección más común.¹ La bacteriemia transitoria es muy común en el paciente pediátrico por las frecuentes infecciones del tracto respiratorio superior, piel y gastrointestinal.¹ La membrana basal sinovial es delgada, lo que vuelve al espacio articular susceptible a infección por diseminación hematológica.¹ La inoculación directa de la articulación se asocia más frecuente con un trauma.¹

Microbiología

La AS tiene hasta un 70% de origen bacteriano.² El microorganismo que, con más frecuencia se cultiva en la AS a cualquier edad, es el staphylococcus aureus, tanto el meticilino sen-sible como el meticilino resistente.^{1,2,3,4,5} Durante la última década ha habido un aumento en la prevalencia de AS por staphylococcus aureus meticilino resistente.^{1,5}

Otro patógeno común implicado en la AS pediátrica es el kingella kingae.^{1,4} Este se ha visto más en menores de 4 años.^{1,3,5} La kingella kingae es un bacilo gram negativo que se encuentra normalmente en la cavidad oral, es un organismo difícil de cultivar y clínicamente se caracteriza por una presentación menos severa de AS.¹ En menores de 4 años también se menciona la AS por streptococcus pyogenes y streptococcus pneumoniae.^{1,3} Se debe considerar también el haemophilus influenzae tipo B en pacientes que no cumplan con el esque-ma de vacunación completo.^{1,4}

En neonatos el streptococcus agalactiae y otros bacilos gram negativos como escherichia coli y neisseria gonorrhoeae son patógenos comunes de encontrar.^{3,5}

En los pacientes mayores de 4 años se deben considerar ciertos patógenos dependiendo de los factores de riesgo de los pacientes.¹ Por ejemplo, salmonella es un patógeno importante que se puede asociar a pacientes con drepanocitosis y otras hemoglobinopatías.^{1,3} Se deben considerar infecciones por neisseria gonorrhoeae en adolescentes que sean se-xualmente activos.^{1,4}

Streptococcus pneumoniae, mycobacterium tuberculosis, bartonella henselae y patógenos fúngicos deben de ser tomados en consideración en pacientes inmunosupresos.^{1,3} Según factores epidemiológicos se debe tomar en cuenta la brucelosis en sitios endémicos, ya que las infecciones por este patógeno son frecuentes y se ha descrito compromiso osteoarticular.²

Una vez que se sospeche de una AS se debe realizar una artrocentesis para examinar el fluido sinovial.^{1,5} Se debe de mandar estudios para observar las características de la celularidad, realizar una tinción gram y cultivos

bacterianos.² El patógeno causal puede variar dependiendo de la edad, inmunodeficiencia, comorbilidades, factores socioeconómicos y es-tado de vacunación.^{3,4} Con base en esto se debe dirigir el tratamiento empírico.⁴

Manifestaciones clínicas

La artritis séptica es una patología de alta morbilidad en niños y con una clínica variable y muchas veces inespecífica. Usualmente los padres solicitan atención médica 2 a 6 días posteriores a la aparición de los síntomas, los cuales suelen incluir dolor de aparición aguda en la articulación afectada, restricción de movimiento, oposición a soportar peso sobre la extremidad, inflamación y fiebre,^{1,5,6,7,8} este último es más común en niños menores de 2 años.⁹ Ante un lactante con artritis séptica de cadera, se puede observar la posición clásica de flexión, abducción y rotación externa de la cadera afectada.¹⁰ Es posible una historia de trauma previo al padecimiento. En neonatos la clínica puede ser aún más insidiosa, presentando solamente síntomas inespecíficos como irritabilidad y rechazo al alimento. A diferencia de pacientes mayores, en neonatos la afectación es frecuentemente poliarticular.⁶ Los factores de riesgo deben ser evaluados para lograr dirigir el diagnóstico de manera más adecuada. Dentro de los diagnósticos diferenciales a tomar en cuenta, se incluyen fracturas o contusiones, artritis inflamatoria, sinovitis transitoria, lesión ligamentaria, osteocondrosis y malignidad.³

Laboratorio

Se deben realizar estudios de entrada como el hemograma, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación eritrocitaria (VES) y hemocultivos. La correlación de exámenes de laboratorio con la clínica del paciente es esencial para un diagnóstico apropiado.^{1,5,6,7,8,10} Se han utilizado los criterios de Kocher (leucocitosis sérica mayor a 12000 células/uL, incapacidad de soportar su propio peso, fiebre mayor a 38.5°C, PCR mayor a 20 mg/L y VES mayor a 40 mm/h) como herramienta para el diagnóstico de artritis séptica, a pesar de ser originalmente diseñados para diferenciarla de la sinovitis transitoria de cadera.^{6,10} La PCR y VES son los estudios con mayor sensibilidad diagnóstica, presentando un 98% de sensibilidad cuando están simultáneamente elevados.⁸ La procalcitonina puede ser un parámetro útil en casos de dificultad diagnóstica, sin embargo, como valor único, al igual que los otros estudios en sangre, no es concluyente.^{5,6,8}

La aspiración de líquido sinovial es esencial en el diagnóstico de artritis séptica y se debe realizar previo a la colocación de antibióticos. El estudio del líquido debe incluir conteo celular, glucosa, cultivo de bacterias, prueba de sensibilidad antibiótica y tinción de gram.^{1,5,6,8} En niños menores a 4 años, se debe utilizar un contenedor de hemocultivo para almacenar el líquido sinovial debido al alto riesgo de infección por *Kingella kingae*, el cual es un organismo de difícil cultivo.⁵ Las características que orientan una infección articular son: una apariencia turbia/purulenta del líquido, conteo leucocitario mayor a 50000 células/mL, con más de 90% polimorfonucleares y un nivel de glucosa 50 mg/dl menor que el nivel de glucosa sérica.^{1,5,6,7,8,10} Un cultivo negativo debe ser interpretado en el contexto clínico del paciente, ya que hasta un 55% de los cultivos son negativos.⁸ El líquido sinovial es un ambiente bacteriostático, por lo cual organismos reportados en la tinción de gram pueden no crecer en el cultivo.⁷ Para una detección más certera del organismo causal, se ha implementado el uso de la reacción en cadena polimerasa (RCP), la cual puede detectar el agente ante un cultivo negativo, o bien después de haber iniciado tratamiento antibiótico, sin embargo, actualmente no es un estudio útil para demostrar sensibilidad antibiótica.^{1,5,6,8}

Estudios de imagen

La radiografía normalmente se utiliza para descartar otras patologías relacionadas con dolor articular agudo como lo son las fracturas y los tumores. En una radiografía se puede observar ensanchamiento del espacio articular e inflamación de tejido blando en el contexto agudo, pero a la vez puede reportarse como normal.^{6,7,8}

El ultrasonido es un método útil para valorar la posibilidad de derrame articular en articulaciones profundas como la cadera y el hombro. La presencia de fluido puede sugerir un proceso infeccioso. Puede ser utilizado

para realizar un aspirado guiado para análisis de líquido sinovial. Sin embargo, a pesar de su relevancia en el diagnóstico, un ultrasonido negativo no debe descartar la presencia de una infección, especialmente en pacientes con menos de 24 horas de presentar síntomas. Adicionalmente, el ultrasonido no logra discriminar adecuadamente la artritis séptica con una sinovitis transitoria de cadera o una artritis reactiva.^{6,7,8,10}

La resonancia magnética nuclear (RMN) es un estudio de gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y logra diferenciar la artritis séptica de una osteomielitis (o que esta sea concomitante) u otra artritis no infecciosa, no obstante, su uso es limitado debido a varias razones, entre ellas costo, disponibilidad, necesidad de sedación (especialmente en población pediátrica) y el posible retraso en diagnóstico o tratamiento, por lo cual la RMN es indicada en casos de presentación atípica, ultrasonido negativo, estudio de líquido sinovial no concluyente, o sospecha de osteomielitis adyacente.^{5,6,7,8,10}

Diagnóstico diferencial

Descritas anteriormente, existe una variedad importante de diagnósticos diferenciales a descartar y el tratamiento antibiótico usualmente se habrá iniciado de forma empírica.⁵ Los estudios de imagen iniciales (radiografía/US) podrían eliminar la posibilidad de una fractura u otras alteraciones estructurales tomando en cuenta la población de riesgo, como lo es la enfermedad de Perthes y la epifisiolisis de la cabeza femoral.⁷ La sinovitis transitoria es una artritis reactiva que habitualmente no se presenta con fiebre mayor a 38.5°C y los reactantes de fase aguda (VES/PCR) pueden estar ligeramente elevados, clínicamente presentan un mejor estado general a pesar de tener sintomatología similar, generalmente es autolimitado. El ultrasonido puede documentar un aumento en líquido articular.^{3,7,8} Las artritis inflamatorias (artritis idiopática juvenil [AIJ], fiebre reumática, asociada con colitis inflamatoria o vasculitis) son causas a descartar principalmente si los pacientes exhiben síntomas y signos correspondientes como un rash generalizado, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, serositis o diarrea, sin embargo, el diagnóstico puede ser complejo especialmente en aquellas condiciones con clínica, resultados de laboratorio e imágenes similares a los de la artritis séptica, como lo es particularmente la AIJ.^{3,5,7} Pese al amplio espectro en el diagnóstico diferencial, cuando el cuadro clínico no es claro, frecuentemente se opta por tratar el padecimiento como una infección hasta demostrar lo contrario por el carácter destructivo de la artritis séptica.³

Tratamiento

El abordaje de la artritis séptica debe iniciarse de inmediato, posterior a la evaluación clínica y toma de cultivos.^{11,12,13} Al ser una patología rápidamente destructiva se justifica el iniciar con antibiótico de amplio espectro¹⁴ y ajustar el tratamiento posterior al resultado de los cultivos. Actualmente para no retrasar el inicio del tratamiento antibiótico, se formula basar la elección inicial del antibiótico, según el contexto donde se contrae la infección clasificándose en:

1. Relacionado con cuidados nosocomial: pacientes hospitalizados, en hemodiálisis, en tratamiento con quimioterapia el mes previo, en tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio, internados en residencias o las producidas tras infiltración o artroscopia.^{11,12}
2. Adquiridos en la comunidad.¹²

Dentro de las medidas no farmacológicas se debe mencionar la pronta movilización adaptada al grado de dolor del paciente para mejorar el pronóstico de la función articular.¹⁵

Un aspecto importante es la duración del tratamiento antibiótico, cabe mencionar que la sinovial se encuentra muy vascularizada¹⁶ y la mayoría de los antibióticos difunden bien en el líquido sinovial, lo que indica un ambiente favorable para la eficacia del tratamiento antibiótico, sin embargo, la duración aún es controvertida.¹² No hay suficientes estudios para establecer pautas claras. Con la implementación de programas de control de antibióticos, es de preferencia médica realizar ciclos más cortos de tratamiento para disminuir la presión

selectiva sobre las resistencias antibióticas, las complicaciones asociadas y reducir la estancia hospitalaria.¹² La duración referida en la literatura es variable, sin embargo, usualmente se administra al menos de 3 a 5 días de terapia vía intravenosa (IV) continuado después por vía oral (VO)¹ una vez que el paciente presente una buena mejoría clínica, llevando el tratamiento hasta completar cuatro o seis semanas^{1,12} siempre tomando en cuenta la gravedad de la infección.

Dentro de la selección de tratamiento empírico, la escogencia primaria debe ir dirigida hacia staphylococcus aureus ya que es el organismo más frecuente y debido a la creciente importancia del SARM como causa de la artritis séptica,^{1,2} los regímenes antibióticos iniciales deben incluir un antibiótico activo contra SARM como lo es la vancomicina.¹³

En pacientes críticamente enfermos se recomienda adicionar cobertura tanto de gramnegativos como de SARM, ya sea cefepima o un betalactámico antipseudomonas y vancomicina respectivamente^{5,11,14} y en caso de alergia a la vancomicina, en su lugar se puede utilizar daptomicina, clindamicina o linezolid.¹⁴ Si se sospecha de otras bacterias como lo es la kingella kingae o neisseria gonorrhoeae, las cefalosporinas de tercera generación como la ceftriaxona pueden ser más eficaces.^{5,13} Dentro de tratamiento médico también se puede contar con esteroides como lo es la dexametasona que puede ser administrada para disminuir la inflamación^{4,15} y puede llevar a una menor estancia hospitalaria, al igual se debe administrar tratamiento analgésico como lo son los antiinflamatorios no esteroideos para manejo del dolor.^{12,15}

Se debe realizar drenaje articular en todos los pacientes con artritis séptica, ya sea por artroscopia, artrocentesis o artrotomía,¹¹ con el objetivo de aliviar sintomatología del paciente, minimizar el daño articular secundario a las toxinas bacterianas o proteasas leucocitarias, disminuir la presión de la cápsula para mejorar la perfusión y reducir el volumen en el que tendrá que distribuirse el antibiótico.¹² Es necesario realizar drenaje quirúrgico en artritis séptica de cadera y hombro, además de considerar cuando no hay respuesta en cinco a siete días de tratamiento antibiótico y artrocentesis.¹¹

CONCLUSIÓN

La artritis séptica en pediatría es una afectación grave de alguna articulación que puede provocar secuelas funcionales posterior a la enfermedad, esta afección se asocia con alta mortalidad y destrucción articular. Sus manifestaciones clínicas permiten obtener un amplio diagnóstico diferencial, pero se mantiene siendo una urgencia diagnóstica y terapéutica. El diagnóstico, la irrigación quirúrgica e instauración de tratamiento debe iniciar de manera rápida y efectiva tomando en cuenta los gérmenes causales más comunes para tratar de una manera eficaz la patología y evitar la resistencia antibiótica.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swarup, I., Meza, B. C., Weltsch, D., Jina, A. A., Lawrence, J. T., & Baldwin, K. D. Septic Arthritis of the Knee in Children. JBJS Reviews [Internet] 2020. [citado 21 de febrero 2023] 2020;8(1), e0069. Disponible en: doi:10.2106/jbjs.rvw.19.00069
2. Cohen E, Katz T, Rahamim E, Bulkowstein S, Weisel Y. Septic arthritis in children: Up-dated epidemiologic, microbiologic, clinical and therapeutic correlations [Internet]. Science Direct. Elsevier;

2020 [citado 13 de febrero 2023]. 61 (3): 325-330 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957220300243>

3. Gamalero L, Ferrara G, Giani T, Cimaz R. Acute arthritis in children: How to discern between septic and non-septic arthritis? *Children*. [Internet] 2021 [citado el 26 de febrero 2023];8(10):912. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/children8100912>
4. Donders CM, Spaans AJ, van Wering H, van Bergen CJ. Developments in diagnosis and treatment of pediatric septic arthritis. *World J Orthop*. [Internet] 2022 Feb 18 [citado 21 de febrero 2023];13(2):122-130. Disponible en: doi: 10.5312/wjo.v13.i2.122. PMID: 35317401; PMCID: PMC8891656.
5. Brown DW, Sheffer BW. Pediatric Septic Arthritis: An Update. *Orthop Clin North Am*. [Internet] 2019 Oct [citado 25 de febrero 2023]; 50(4):461-470. Disponible en: doi: 10.1016/j.ocl.2019.05.003. PMID: 31466662.
6. Gigante, A. et al. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children: a systematic re-view of systematic reviews, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. [Internet] 2019 [citado 25 de febrero 2023] pp. 145-158. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977881/>
7. Ben-Zvi L, Sebag D, Izhaki G, Katz E, Bernfeld B. Diagnosis and management of infectious arthritis in children. *Current Infectious Disease Reports*. [Internet] 2019 [citado el 24 de febrero 2023];21(7). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11908-019-0678-5>
8. Erkilinc, M. et al. Current concepts in pediatric septic arthritis, *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, [Internet] 2021 [citado 27 de febrero 2023] 29(5): 196-206. Disponible en: <https://doi.org/10.5435/jaaos-d-20-00835>.
9. Ohta E, Setoue T, Ito K, Kojima K, Kodera T, Onda Y, et al. Septic arthritis in childhood: A 24 year review. *Pediatrics International*. [Internet] 2022 [citado el 27 de febrero 2023];64(1). Disponible en: doi: 10.1111/ped.14993
10. Mooney, J.F. and Murphy, R.F. Septic arthritis of the pediatric hip, *Current Opinion in Pediatrics*, [Internet] 2019 [citado el 23 de febrero 2023], 31(1): 79-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000703>.
11. Gulias Herrero A. Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias [Internet]. Mc Graw Hill. Vol. 7e. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”; [citado el 27 de febrero 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1846>
12. Sánchez MG, Allende JMB, Caso AA. Artritis séptica. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. [Internet] 2022 [citado el 26 de febrero 2023];13(52):3050-8.
13. Pääkkönen M. Septic arthritis in children: Diagnosis and treatment. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. [Internet] 2017 [citado 25 de febrero 2023]; Volume 8:65-8.
14. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and management of septic arthritis and its mimics in the emergency department. *Western Journal of Emergency Medicine*. [Internet] 2019 [citado el 25 de febrero 2023];20(2):331-41.
15. Foran JRH. Arthritis: An overview - orthoinfo - AAOS [Internet]. *OrthoInfo*. 2021 [citado el 28 de febrero 2023]. Disponible en: <https://orthoinfo.org/en/diseases--conditions/arthritis-an-overview/>

16. McGough, III R.L., & Weiss K.R., & Laudermitch D (2014). Infecciones ortopédicas: principios básicos de la patogénesis, diagnóstico y tratamiento. Skinner H.B., & McMahon P.J.(Eds.), Diagnóstico y tratamiento en ortopedia, 5e. McGraw Hill. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.binasss.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=1596§ionid=98178799>

Generalidades y actualización del manejo de anticoagulantes en procedimientos urgentes y electivos.

Overview and update of anticoagulant management in urgent and elective procedures.

Carlos Mario Sequeira Quesada¹, Edwin Lin Wu², María José Navarro Alvarado³

1 Médico Residente, Posgrado de Neurología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

2 Médico General, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

3 Médico General, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), Cartago, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Edwin Lin Wu edwinlinwu22@gmail.com

RESUMEN

En los últimos años, con la introducción de anticoagulantes directos orales la terapia anticoagulante ha vuelto a dar un salto. Tiene como ventajas no requerir un monitoreo estricto como la Warfarina, una menor cantidad de interacciones y una farmacocinética predecible, pero con limitaciones ante enfermedades renales y válvulas protésicas.

Los anticoagulantes son empleados en patologías como la fibrilación atrial, infarto agudo de miocardio, tromboembolismos, válvulas protésicas, neoplasias y trombofilias; es indispensable para los profesionales de salud conocer sus características. En especial durante la preparación prequirúrgica, tanto en procedimientos urgentes como en electivos.

En los últimos años, las innovaciones en la anticoagulación han cambiado las recomendaciones y guías constantemente; el traslape de anticoagulantes como la Warfarina con heparinas se reservan para ciertos casos, según el juicio clínico y manejo interdisciplinario de otras especialidades médicas. Considerando los antecedentes, comorbilidades y el riesgo quirúrgico del procedimiento, con el objetivo de tener un balance entre los riesgos de tromboembolismo y sangrado.

Los nuevos anticoagulantes directos orales no requieren traslape anticoagulante, facilitando más las preparaciones quirúrgicas. En procedimientos agudos, el objetivo es revertir la anticoagulación. Al mismo tiempo, los antídotos de anticoagulantes han avanzado, con Idarucizumab y Andexanet, para la reversión de los anticoagulantes directos orales.

El Ciraparantag aún no ha sido aprobado, con posibilidad de ser un antídoto universal para todos los fármacos anticoagulantes. Con estos avances, ciertas prácticas se han vuelto la segunda opción de tratamiento, como el uso de plasma fresco congelado, por los riesgos y desventajas en comparación con los nuevos manejos.

Palabras clave: Andexanet, Anticoagulantes orales directos, Heparina, Idarucizumab, Warfarina.

Cómo citar:

Sequeira Quesada, C. M., Lin Wu, E. L. W., & Navarro Alvarado, M. J. . Generalidades y actualización del manejo de anticoagulantes en procedimientos urgentes y electivos: Actualización en manejo de anticoagulantes orales. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.648>

Recibido: 03/Mar/2023

Aceptado: 10/Oct/2023

Publicado: 14/Dic/2023



ABSTRACT

In recent years, with the introduction of direct oral anticoagulants, anticoagulant therapy has once again taken a leap. With advantages of not requiring strict monitoring like Warfarin, with fewer interactions, predictable pharmacokinetics, but with limitations in the face of kidney diseases and prosthetic valves.

Anticoagulants are used in pathologies such as atrial fibrillation, acute myocardial infarction, thromboembolism, prosthetic valves, neoplasms, and thrombophilia; It is essential for health professionals to know its characteristics. Especially during pre-surgical preparation, both in urgent and elective procedures.

In recent years, innovations in anticoagulation have consistently updated the recommendations and guidelines, that the bridging of anticoagulants such as Warfarin with heparins are only reserved for certain cases, in accordance with clinical judgment and interdisciplinary management of other medical specialties. Considering the clinical history, comorbidities, and the surgical risk of the procedure, with the aim of having a balance between the risks of thromboembolism and bleeding.

The new oral direct anticoagulants do not require anticoagulant bridging, easing more surgical preparations. In acute procedures, the goal is to reverse anticoagulation. At the same time, anticoagulant antidotes have advanced, with Idarucizumab and Andexanet, for the reversal of direct oral anticoagulants.

Ciraparantag has not yet been approved, with the possibility of being a universal antidote for all anticoagulant drugs. With these advances, certain practices have become the second option as treatment, such as the use of fresh frozen plasma, due to the risks and disadvantages compared to the new procedures.

Keywords: Andexanet, Direct oral anticoagulants, Heparin, Idarucizumab, Warfarin.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día, el tratamiento crónico con anticoagulación es una realidad en muchos pacientes, presente en patologías como fibrilación atrial, tromboembolismo venoso, válvulas protésicas y otras más (1-3). Por los años de experiencia, en la mayoría de los casos la Warfarina puede considerarse la terapia oral de elección. Sin embargo, debido a sus características e interacciones farmacológicas, en los últimos 10 años, se han desarrollado nuevos anticoagulantes directos orales como una alternativa terapéutica y más apropiada en algunos pacientes (2,4). Presentan propiedades más favorables tanto para el paciente como para el médico, con posibilidad de mejorar la adherencia y manejo ambulatorio (5,6).

Dentro de las ventajas, destaca el no requerir terapia puente o traslape de anticoagulantes en procedimientos quirúrgicos electivos y tampoco requiere laboratorios controles para el manejo, como lo es en el caso de la Warfarina con el INR (1,6). Sin embargo, el desconocimiento de la favorable farmacocinética y propiedades de estos puede resultar en un desafío para los profesionales de salud durante el manejo prequirúrgico (5,7).

La valoración prequirúrgica toma en cuenta el procedimiento, los antecedentes patológicos, fármacos usados en conjunto, riesgo de trombosis y sangrado, para determinar el momento ideal de suspender el anticoagulante o la necesidad de traslape con otro anticoagulante, usualmente la heparina (4,6-8).

Al mismo tiempo, el desarrollo de nuevos anticoagulantes ha llevado al desarrollo de medicamentos que pueden revertir el efecto de estos en caso de ser necesario, como el Idarucizumab para el Dabigatran (1,2,6). Aun no existe un agente específico para revertir la anticoagulación de los inhibidores del factor Xa, pero con la reciente introducción de Andexanet sí se ha logrado (1,4,9). Actualmente, estas nuevas innovaciones y terapias van acompañadas de altos costos y aún no están disponibles en todos los centros médicos (1,4,10).

Por otra parte, el Ciraparantag se encuentra en desarrollo como un posible antídoto universal para la mayoría de los anticoagulantes, a falta de más ensayos clínicos y aprobaciones (4,10,11). En el caso de la Warfarina, las nuevas recomendaciones de las guías han desplazado las transfusiones de plasma fresco congelado a una segunda opción, a favor de concentrados de complejos de protrombina como primera opción, debido a las desventajas y consecuencias al momento de su aplicación (1,10-12).

MATERIALES Y MÉTODOS

En la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de referencias actualizadas en inglés y español acerca de los manejos de anticoagulantes y antídotos en procedimientos urgentes y electivos con un máximo de cinco años de antigüedad. Para ello se consultó como principal base de datos Google scholar, Pubmed, Clinical Key y se utilizaron como palabras claves: Anticoagulación perioperatoria, Perioperative anticoagulation; Anticoagulante, Anticoagulant; Concentrado complejo protamina, Protamine Complex Concentrate; Heparina, Heparin; Warfarina, Warfarin. Se obtuvieron referencias sobre farmacología, mecanismos de acción, efectos adversos, recomendaciones, manejo, y tratamientos. Además, se consultaron con textos digitales por las mismas palabras claves, con las ediciones más recientes de: Anesthesiology Third Edition por Longnecker DE, Critical heart disease in infants and children 3rd edition por Ungerleider RM, Diagnóstico clínico y tratamiento 2022 por Leavitt AD, Price EL, Diagnóstico y tratamiento en cardiología, 5e por Shroff GR, Asinger RW, Farmacología básica y clínica, 15e, Capítulo 34: Fármacos usados en trastornos de la coagulación por James L. Zehnder, Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e, Capítulo 36: Coagulación sanguínea y fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios por Jeffrey I. Weitz, Millers Anesthesia Ninth Edition por Cohen NH, , Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology 7th edition por Butterworth JF, Youmans & Winn neurological surgery por Youmans JR.

Valoración e implementación de anticoagulación

Existen diversos escenarios clínicos que se benefician de la anticoagulación crónica, por ejemplo, la trombosis venosa profunda (TVP), fibrilación atrial (FA), infarto agudo de miocardio (IAM), válvulas protésicas, trombofilias, malignidad y embolismos (1-3,8). La fibrilación atrial es la patología más frecuente que requiere anticoagulación crónica y aproximadamente un 10-15% requerirán de interrupción de este para cirugía o procedimientos electivos (1,2,7,13).

Aun así, no todos los pacientes con estas patologías son candidatos a anticoagulación crónica, por lo que se han creado distintas clasificaciones para valorar posibles riesgos de tromboembolismo y sangrado grave (2,7,9). Al principio, el riesgo de trombosis se valoraba con la clasificación CHADS2 que creado el 2012 por parte del Colegio Americano de Médicos de Tórax para pacientes con FA (6,7). Años después, el Colegio Americano de Cardiología la transformó a CHA2DS2 VASc. Este acrónimo hace referencia a la insuficiencia cardíaca (ICC), hipertensión arterial (HTA), edad, diabetes mellitus (DM), isquemia, enfermedad cerebrovascular y sexo (2,7,8,14).

Con respecto a los embolismos venosos, se toma en cuenta el tiempo transcurrido, la causa y la presencia o no de trombofilias asociadas (5-7). Incluso, ante la anticoagulación de válvulas cardíacas prostéticas se toma en consideración la localización y el material o diseño (5,7-9). Es de esta forma que se pueden clasificar según el riesgo en alto, moderado y bajo, según la valoración presente en el cuadro 1(4).

Riesgos	Válvula mecánica	FA (Fibrilación atrial)	Tromboembolismo venoso (TEV)	Traslape con anticoagulante
Alto	Válvula mecánica mitral, válvula aórtica con balón o disco basculante, isquemia cerebral <6 meses	CHA2DS2 VASc de 7-9, valvulopatía reumática, isquemia cerebral <3 meses	Trombofilia severa, deficiencia de proteína C, S y antitrombina. Anticuerpos antifosfolípidos, isquemia cerebral <3 meses	Recomendado
Moderado	Válvula aórtica bivalva + FA/ isquemia cerebral/ HTA/DM/ICC o > 75 años	CHA2DS2 VASc de 5-6	TVE 3-12 meses, trombofilia no severa: mutación protrombina y heterocigoto para factor V Leiden	Considerar en TEV y válvulas mecánicas Probablemente no en FA
Bajo	Válvula aórtica bivalva sin factores de riesgo	CHA2DS2 VASc de 0-4	TVE > 12 meses sin más factores de riesgo	No recomendado

Cuadro 1. Estratificación de riesgos tromboembólicos y recomendaciones de traslape de anticoagulantes.

Fuente: McIlmoyle K, Tran H. Perioperative management of oral anticoagulation. BJA Educ Adaptado de Suggested risk stratification for perioperative thromboembolism. [Internet]. septiembre de 2018 [citado el 26 de febrero de 2023];18(9):259-64. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2058534918300714> (4). Abreviaturas: FA, fibrilación atrial; TEV, Tromboembolismo venoso.

Inversamente, se valora el riesgo de sangrado con el apoyo de 4 escalas: ATRIA, HEMORR2HAGES, HAS-BLED, y ABH, la mayoría toma en cuenta la edad, comorbilidades, fármacos y genética, la escala más usada y con mejor valor predictivo para identificar a los de bajo riesgo con Warfarina es el HAS-BLED (6,7,15). También, las diferentes intervenciones se han tomado en cuenta en la valoración y se clasifican según su riesgo en leve, moderado, y severo, como en el Cuadro 2, cabe recalcar que la anestesia neuro axial es considerada de alto riesgo hemorrágico por la complicación de un hematoma (4,5).

Riesgo	Procedimientos
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • Artrocentesis o inyección articulación • Cirugía de cataratas • Dentales menores (extracciones dentales, restauraciones, prótesis, endodoncia), limpiezas dentales, rellenos • Dermatológicos menor (células basales carcinoma/células escamosas escisiones de carcinoma, queratosis actínica, premaligno o canceroso nevos) • Marcapasos o implante de desfibrilador cardioversor
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> • Artroscopia • Biopsias cutáneas • Biopsias de ganglios linfáticos • Cirugía de pie/mano • Angiografía coronaria • Gastrointestinal • Endoscópica 3 biopsia • Colonoscopia 3 biopsia • Histerectomía abdominal • Colectomía laparoscópica • Reparación de hernias abdominales • Cirugía de hemorroides • Broncoscopia 3 biopsia • Inyecciones epidurales

<p>Alto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 45 min de duración • Cirugía cardíaca • Cirugía de la columna • Cirugía de oncológica, especialmente resección de tumor sólido • Cirugía gastrointestinal, especialmente con anastomosis intestinales (incluida la resección intestinal) • Cirugía mayor con lesión tisular extensa planificada • Cirugía ortopédica mayor, incluida la cirugía de reemplazo de hombro • Cirugía plástica reconstructiva • Cirugía urológica (que incluye TURP, TURBT o ablación tumoral, nefrectomía, biopsia renal) • Cirugía/biopsias que involucran órganos muy vascularizados (riñones, hígado, bazo) • Colocación de PEG, CPRE • Involucre anestesia neuro axial • Neurocirugía • Resección de pólipos colónicos (si se desconoce en el momento de la planificación peri-procedimiento, las colonoscopias deben considerarse de alto riesgo)
--------------------	---

Cuadro 2. Clasificación de riesgos de sangrado según procedimiento. Fuente: Shaw JR, Kaplovitch E, Douketis J. Periprocedural Management of Oral Anticoagulation. Med Clin North Am Adaptado de Procedural bleeding risk stratification [Internet]. julio de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];104(4):709-26. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712520300134> (5). Abreviaturas: CPRE, Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; PEG, Gastrostomía endoscópica percutánea/ Percutaneous Endoscopic Gastrostomy; TURBT, Resección transuretral de tumor vesical/ Transurethral Resection of Bladder Tumor; TURP, Resección transuretral de la próstata/ Transurethral Resection of the Prostate.

Anticoagulantes y mecanismos de acción

Warfarina

El primer avance en la anticoagulación crónica se dio en 1954, cuando la Federal Drug Administration (FDA) aprobó el uso de la Warfarina como anticoagulante ambulatorio (4,16). La Warfarina es reconocida por ser un antagonista de la vitamina K, con el mecanismo de acción inhibir la enzima epóxido reductasa, que

posteriormente repercute en la producción de factores II, VII, IX y X de la coagulación, y las proteínas S y C reguladoras (4,17,18).

Además, cuenta con una biodisponibilidad de casi 100%. Sin embargo, presenta múltiples interacciones con alimentos ricos en vitamina K y medicamentos, lo cual dificulta más la adherencia y seguridad terapéutica (18,19). Los fármacos como la amiodarona, clopidogrel, metronidazol y cimetidina pueden inducir un aumento de la Warfarina y riesgo hemorrágico al inhibir en el metabolismo hepático de la CYP2C9. Mientras que los medicamentos como la colestiramina disminuyen la absorción gastrointestinal, y la carbamazepina y rifampicina aumentan la eliminación hepática por inducción de la CYP2C9. Estas son interacciones que dificultan la dosificación de la Warfarina (2,18).

En cuanto a la vida media es de 36-60 horas y por el mecanismo de acción, tarda de 3-5 días en llegar a niveles terapéuticos anticoagulantes (2,4,5). Al iniciar la Warfarina, se favorece un estado procoagulante que surge por la inhibición más temprana de la proteína C, por lo que es recomendable realizar un traslape inicial con anticoagulante parenteral, usualmente heparina (20,21).

Con respecto a la efectividad y el monitoreo, se realiza a partir del INR (índice internacional normalizado). El rango terapéutico oscila entre 2-3, o mayor en el contexto de un paciente con válvula protésica (6,18,21). La eliminación es principalmente renal hasta en un 92%, y dentro de los efectos adversos destacan la necrosis cutánea, así como la teratogenicidad en embarazadas (4,6,21).

Heparina no fraccionada (HNF)

La heparina no fraccionada (HNF) es una sustancia biológica de origen porcino y bovino y un glicosoaminoglicano con un alto peso molecular de aproximadamente 15,000 dáltones o 35-45 unidades de polisacáridos (22,23). El mecanismo de acción es mediante la potenciación de la antitrombina III, lo cual inactiva el factor Xa y la trombina, resultando en el efecto anticoagulante (17,20,22).

La heparina no tiene actividad fibrinolítica, por lo que no lizará o disolverá coágulos previamente formados, en otros estudios se ha demostrado ciertas propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladores de la heparina (22,23). Los pacientes con deficiencia de antitrombina III hereditaria o adquirida pueden tener resistencia a la heparina no fraccionada y el aumento de dosis no es efectivo (9,22).

La vida media de la heparina no fraccionada es de 1-2 horas, por lo que en un plazo de 3-4 horas la coagulación vuelve al basal y solo se administra por vía parenteral (subcutánea o intravenosa, pero no intramuscular (16,18,23). Además, la actividad anticoagulante se recomienda medir con niveles de proteínas Xa por tener mayor exactitud que el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) (16,17).

No existe un esquema de estandarización para el TTPa, debido a los diferentes sistemas de instrumento y reactivos, usualmente niveles de anti-Xa de 0.3-0.7 unidades/mL corresponden a un TTPa de 1.5-2.5 veces del basal, para tratamiento de trombosis venosa (20,24). Además, en situaciones que prolongan el PTT basal y aumentan el riesgo de sangrado como la deficiencia de inhibidores y factores; o la presencia de anticoagulante lúpico que aumenta el riesgo de trombosis y no de sangrado, vuelven al TTPa menos adecuado en la valoración, por lo que se prefiere aún más los niveles de anti-Xa, aunque estos no evalúan de forma general la integridad de la vía intrínseca (20).

Una rara complicación por reacción adversa en un 5% es la trombocitopenia inducida por heparina (HIT), debido a una reacción inmune por unión de la heparina al factor 4 de la superficie de plaquetas. Este complejo induce a una respuesta antigénica por anticuerpos IgG, resultando en complejos heparina-PF4-IgG que son eliminados por el bazo (9,16,22,23). Los mismos complejos son capaces de inducir trombosis al activar las plaquetas, lo cual causa una trombosis inducida por heparina (HITT) (9,16,23).

Heparina de bajo peso molecular o fraccionada

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son derivadas de heparina no fraccionadas por despolimerización y fragmentación (enoxaparina, dalteparina y tinzaparina), cada uno tiene diferentes y específicos pesos moleculares, esto determina la actividad y duración del efecto anticoagulante, por lo que no siempre se pueden realizar sustituciones por otros (17,23).

A diferencia de la HNF, las HBPM se unen selectivamente más a antitrombina III, pero con mucho mayor afinidad a la Xa, lo cual mejora su farmacocinética con dosis predecibles, menor riesgos de sangrado y los laboratorios controles no son necesarios si son a base de peso corporal (17,18). La dosificación se basa en peso corporal, pero los efectos son menos predecibles en pacientes con obesidad mórbida, embarazo, peso menor de 50 kg y no se recomiendan en insuficiencia renal (17,20,22).

Los niveles de anti-Xa son los únicos que miden la actividad de HBPM, en el caso de TTPa no se recomiendan, porque no reflejan el efecto de heparina, debido al cambio a una cadena más corta (22,23). La HBPM suele administrarse por vía subcutánea 2 veces al día a dosis de 1mg/kg o 1 vez al día a 1.5mg/kg y los efectos anticoagulantes solo se revierten de forma parcial con protamina (4,17,18).

Por otra parte, los casos de HIT son menores al 1%, pero no se recomienda traslapar con estos tras episodios previos, sino cambiar a fondaparinux o anticoagulantes directos orales (18,22). La vida media de HBPM es de 3-5 horas, pero puede extenderse en insuficiencia renal, debido a que el medicamento se eliminada por esta vía (7,16).

Fondaparinux

El fondaparinux es un pentasacárido relacionado con el compuesto de heparina, administrado de forma subcutánea y biodisponibilidad del 100%, con mecanismo de inhibición del factor Xa y aumento en la actividad de antitrombina III (17,18,22,23). Por lo que la prueba de elección son los anti-factor Xa para determinar la actividad anticoagulante (19,22).

Además, tiene una larga vida media de 17-21 horas, por lo que se puede dosificar una vez al día (20,22,23). Aun así, los pacientes con insuficiencia puede tener vidas medias mayores debido a que la eliminación es por vía renal, hasta estar contraindicado en tasa de filtración menores a 30 mL/min (17,18,22,23). También, es contraindicado en personas con peso corporal menor a 50kg, en intervenciones abdominales, ortopédicas con reemplazos de rodilla o de fractura o reemplazo de cadera (18,22).

A pesar de estar relacionado con la heparina, tiene menor probabilidad de causar HIT hasta en <0.1%, porque el complejo heparina-PF4-IgG requiere una cadena de 8-10 sacáridos para la formación, lo cual no cumple, aun así no está aprobado por la FDA para casos de HIT (18,20,22,23). Cabe recalcar que la protamina no tiene efecto para revertir el fondaparinux, pero puede ser revertida por rFVIIa (factor VII recombinado) a dosis de 80 Qg/kg o concentrados complejos de protrombina (16,20).

Anticoagulantes Directos

No orales

Bivalirudina

El Bivalirudina es un inhibidor directo de la trombina (factor II) y de trombina unida al coágulo, fue introducido en 1990 como una alternativa de la heparina, para la anticoagulación en el tratamiento de síndrome coronario

agudo y durante la intervención percutánea coronaria (16,22,25). El Bivalirudina es un derivado sintético de la hirudina, una sustancia encontrada en la saliva de las sanguijuelas con capacidad de inhibir la coagulación (22,25).

El Bivalirudina es administrado intravenoso, no tiene unión a proteínas y tiene una acción rápida que puede alcanzar la meta de 1.5-2.5 veces del TTPa basal dentro de 5 minutos tras la infusión en intervenciones (16,18,22,25). La eliminación es lenta y principalmente a partir de proteasas como la propia trombina, lo cual le brinda la propiedad de inhibición reversible (23,25).

El 20% de la Bivalirudina es eliminado por mecanismos renales, causando una vida media más prolongada en pacientes con alteración de función renal y puede prolongar y potenciar sangrados en cirugías complejas, lo cual restringe su uso (16,18,20,23,25). Es el anticoagulante inhibidor directo de trombina que tiene la vida media más corta; la vida media del efecto medido por tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado es de 40 minutos, mientras que la vida media del péptido es de 25 minutos (16,18,22,25). En casos de sangrado excesivo, no existe un antídoto específico, pero se puede brindar transfusión de concentrados de complejos de protrombina libres de heparina y/o recombinantes de factor de coagulación 7 y diálisis (25,26).

La Bivalirudina prolonga la protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activado y el tiempo de coagulación activado, pero no se realizan controles con estos porque subestiman la real concentración del Bivalirudina (16,25). Los tiempos de coagulación de ecarina y pruebas anti-IIa son más específicos y tienen mejor correlación para valorar los efectos a altas concentraciones de Bivalirudina (23,25).

El desarrollo de esta alternativa se volvió más importante, al mismo tiempo que se empezó a reconocer la complicación severa de trombocitopenia inducida por heparina (16,25). A pesar de tener estas propiedades, continua con pocas indicaciones por varias razones, una de ellas es el alto costo de desarrollar y la dependencia del interés de comercializar; además, del bajo costo de la heparina (25,26).

Orales

Los anticoagulantes orales directos son una nueva clase de antitrombóticos que inhiben directamente en un factor específico de la cascada de coagulación (2,4,11). A diferencia de la Warfarina no requiere controles con laboratorios de rutina, pero aún tienen cierto riesgo de sangrado mayor a casi 5% (1,2,6). También han sido aprobados para prevención de accidentes cerebrovasculares, embolias sistémicas de fibrilación atrial no valvular y en el tratamiento de tromboembolismo venoso (1,2,4,7,15).

Sin embargo, la presencia de fibrilación atrial con valvulopatía no está aprobada, debido a que varios ensayos lo usan como criterio de exclusión (4,8,11). En ensayos como el RE-ALIGN se demostró un aumento en la tasa de complicaciones por tromboembolismos y sangrados cuando Dabigatran se administraba en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, en comparación a la Warfarina (4,11).

Además, tienen acción rápida, se eliminan más rápido que la Warfarina y no tiene efecto procoagulante, por lo que no requiere terapia puente (1,2,4,5,7,14,15). Los anticoagulantes orales directos prolongan de forma variable el tiempo parcial de tromboplastina activado, tiempo de trombina y el tiempo de coagulación de ecarina, pero no son fidedignos para realizar controles y para monitorizar los efectos de anticoagulación y valores normales no excluyen efecto anticoagulante remanente (2,4,19).

Las pruebas anti-factor Xa son las preferidas y las que tienen mejor correlación; aunque el Dabigatran requiere confirmación con tiempos de trombina calibrados, aunque lo preferido son tiempos de trombina diluidos, que no están ampliamente a disposición (4,5,7,19). En general, los anticoagulantes directos orales sufren eliminación renal, por lo que requieren modificación en las dosis administradas (7,15).

En la actualidad, los anticoagulantes directos orales que dominan el mercado son rivaroxabán y Apixaban (4). Apixaban con un 51.3% por ser el de menor costo, rivaroxabán con 41.7% y Dabigatran con menos del 5% (4). El retiro preoperatorio de los anticoagulantes de acción directa es variable, según el balance estimado de riesgos tromboembólicos y hemorrágicos y los antecedentes del paciente (4,6). En general, en cirugías de bajo riesgo de sangrado se suspenden 24 horas antes, mientras que en las de alto riesgo se suspenden 2-4 días antes (4,6,13,15).

Inhibidor directo de trombina

Dabigatran (Pradaxa)

El Dabigatran es un inhibidor directo de la trombina (factor II). Fue uno de los primeros anticoagulantes directos orales aprobados en 2010 por la FDA para la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolismos sistémicos en fibrilación atrial no valvular y en el tratamiento y prevención de embolismos pulmonares y tromboembolismos venosos (2,4,6,7,15).

El Dabigatran logra alcanzar la concentración máxima en 2 horas, con vidas medias de 12-17 horas (5,6,15). Los tiempos de trombina son altamente sensibles a los niveles de Dabigatran, por lo que al suspenderlo, los niveles normales se asocian con falta de efecto anticoagulante de Dabigatran; mientras que el tiempo de tromboplastina parcial activada se correlaciona con niveles de Dabigatran, aunque los niveles normales no son tan sensibles para descartar niveles de Dabigatran con efecto anticoagulante (5,6,19).

El Dabigatran es principalmente excretado hasta en un 80% por el riñón, por lo cual requiere reducción y ajuste de dosis en función renal reducida y mayor tiempo de suspensión prequirúrgico, hasta 5 días antes (2,4-7,9,13). En los casos de sobredosis, se puede revertir los efectos con Idarucizumab (Praxibind) o con hemodiálisis (1,2,6,9,10).

Inhibidores de factor Xa

Rivaroxabán (Xarelto)

El rivaroxabán es el primer inhibidor selectivo del factor Xa aprobado en el 2011 para la prevención de eventos cerebrovasculares y embolismos sistémicos en fibrilación atrial no valvular y en el tratamiento y prevención de embolismos pulmonares y tromboembolismos venosos (2,4,6,15). La concentración máxima es de 2-4 horas, mientras que la vida media es de 5-9 horas en personas sanas de 20 a 45 años y de 11-13 horas en personas de 60 a 76 años (2,4,6,7,15).

Al igual que la Warfarina, el rivaroxabán es un sustrato de CYP3A4 y P-gp, por lo que otros medicamentos con acción sobre estas enzimas, pueden alterar los efectos antitrombóticos y los riesgos de sangrado en forma de inhibidores (ketoconazol y ritonavir) o inductores (carbamazepina, fenitoína, o rifampicina); por lo que en insuficiencia hepática severa están contraindicados (2,15).

También se elimina aproximadamente un 35% por el riñón, por lo que a tasas de filtración menores de 30mL/min están contraindicados; y a diferencia de Dabigatran, no se puede eliminar por hemodiálisis y tampoco existe agente específico para revertir directamente el rivaroxabán (1,2,4,5,15).

Apixaban (Eliquis)

El Apixaban es otro inhibidor del factor Xa aprobado en el 2012 para la prevención de embolismos sistémicos en fibrilación atrial no valvular y eventos cerebrovasculares y en el tratamiento y prevención de tromboembolismos venosos (2,4,6,15). Solo el 27% es eliminado por el riñón (4-7,15).

También tiene el tiempo más largo de concentración máxima de 3-4 horas, con una vida media de 12 horas (2,4,5,7,15). Al igual que la Warfarina y el rivaroxabán, el Apixaban es metabolizado por las enzimas hepáticas CYP3A4 y P-gp, con una excreción de 75% por el sistema biliar y tampoco existe agente para revertir directamente el Apixaban (2,15).

Edoxaban (Savaysa)

El Edoxaban es un inhibidor de factor Xa y es el más nuevos de los anticoagulantes orales directos, creado con propósito de evitar los efectos adversos gastrointestinales de otros, aprobado el 2015 para la prevención de embolismos por fibrilación atrial no valvular y de eventos cerebrovasculares (2,4,6). De momento, no está aprobado para el manejo de tromboembolismos venosos profundos, pero sí aprobado para la prevención (2,6).

A diferencia de rivaroxabán y Apixaban, no es un sustrato de las enzimas CYP450; los riñones eliminan el 50% del Edoxaban, por lo que menores dosis se recomiendan para tasa de filtraciones menores de 50 mL/min (2,5-7). El Edoxaban tiene un corto tiempo de 1-2 horas para alcanzar el efecto máximo, con una vida media de 10-14 horas (2,5-7). Actualmente, no existe agente específico para revertir el Edoxaban y la eliminación con hemodiálisis tampoco es efectiva (1,2,6).

Manejo y tratamientos preoperatorios

Sin duda, el previo uso de anticoagulación en casos de urgencia quirúrgicas son un desafío para cirugías o procedimientos invasivos, balanceando los riesgos de sangrado y trombosis (5,11). En general, es más fácil tratar sangrados por anticoagulantes que trombosis, aunque el riesgo más grave de la anticoagulación es la hemorragia intracraneal, la cual se asocia más con Warfarina que con anticoagulantes directos (1,7,10,11). Son estos desafíos los que han conllevado a la investigación continua de formas de revertir los efectos anticoagulantes, sin aumentar las posibilidades de trombosis en estos casos, por lo que las guías y recomendaciones en los últimos años han cambiado rápidamente; en el Cuadro 3 se resumen los mecanismos y antídotos respectivos (5,10,11,15).

Efecto	Agente	Mecanismo de acción
Anticoagulante	Warfarina	Bloquea la oxidación vitamina K, previene la formación de protrombina
	Rivaroxabán, Apixaban, Edoxaban	Bloquea el FCX y previene su acción
	Dabigatran	Bloquea la trombina y previene su acción
	Heparina	Potencia la acción de antitrombina
Revertir anticoagulación	Vitamina K	Permite la conversión del precursor de protrombina a protrombina
	Plasma	Reemplaza FCII, FCVII, FCIX, FCX, proteína C y proteína S. Concentración variable de cada componente
	4F PCC	Reemplaza FCII, FCVII, FCIX, FCX, proteína C y proteína S. Concentración fijas de cada componente
	Andexanet	Bloquea vínculo de ACOD a FCX
	Idarucizumab	Bloquea vínculo de Dabigatran a trombina
	Protamina	Neutraliza heparina

Cuadro 3. Mecanismos de acción de anticoagulantes y antidotos. Fuente: Milling TJ, Refaai MA, Sengupta N. Anticoagulant Reversal in Gastrointestinal Bleeding: Review of Treatment Guidelines. Dig Dis Sci Adaptado de Modes of action of key anticoagulants and anticoagulant reversal agents [Internet]. noviembre de 2021 [citado el 26 de febrero de 2023];66(11):3698-714. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06728-y> (10). Abreviaturas: 4F PCC, Concentrado de Complejo Protrombínico de 4 factores/4-factor Prothrombin Complex Concentrate; ACOD, Anticoagulante Oral Directo/ Direct Oral Anticoagulant ;FCII, Factor de Coagulación II; FCVII, Factor de Coagulación VII ;FCIX, Factor de Coagulación IX ;FCX, Factor de Coagulación X.

Procedimientos urgentes

Al principio, la vitamina K era el agente etiológico para la reversión de Warfarina, pero a pesar de la administración intravenosa 5.2-5.0 mg (efecto dentro de 4-6 horas), tarda varias horas para permitir que el hígado recupere la producción de factores de coagulación II, VII, IX, X y proteínas C y S (6,7,10,11). Por esta razón, la vitamina K no es individualmente el agente ideal para sangrados graves (6,10,11).

Otra práctica fueron las transfusiones de plasma, con el objetivo de reponer los niveles de factores de coagulación (6,10-12). La eficacia de esta práctica nunca ha sido establecida, aun reconociendo las grandes

desventajas, como retrasos de tiempo por tipificación sanguínea ABO, descongelación de plasma congelado, corta vida media de factores de coagulación, los grandes volúmenes y tiempos de infusión para lograr la corrección, riesgos de transmisiones infecciosas, sobrecarga circulatoria y lesión pulmonar aguda asociadas con la transfusión (10-12).

Recientemente, la FDA aprobó la administración de concentrado de complejo de protrombina de 4 factores para revertir la Warfarina (6,10-12,15). Originalmente el concentrado de complejo de protrombina fue desarrollado para tratar la hemofilia, pero los grandes sangrados por Warfarina en cirugías de urgencia lograron expandir la indicación e inclusión en las guías. En la Figura 1 se ofrece una guía de tratamientos según el INR meta (6,10,11,15).

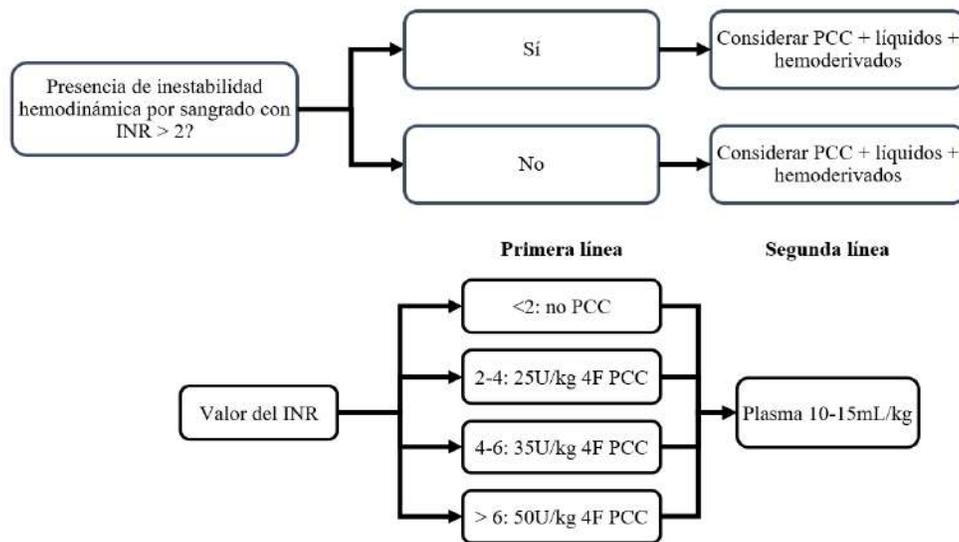


Figura 1. Manejo y tratamientos para revertir Warfarina según INR en urgencias. Fuente: Milling TJ, Refaai MA, Sengupta N. Anticoagulant Reversal in Gastrointestinal Bleeding: Review of Treatment Guidelines. Dig Dis Sci Adaptado de Proposed approach to anticoagulant reversal in patients with severe GI bleeding [Internet]. noviembre de 2021 [citado el 26 de febrero de 2023];66(11):3698-714. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06728-y> (10). Abreviaturas: 4F PCC, Concentrado de Complejo Protrombínico de 4 factores/4-factor Prothrombin Complex Concentrate; INR, Razón Normalizada Internacional/International Normalized Ratio; PCC, Concentrado de Complejo Protrombínico/Prothrombin Complex Concentrate.

Aunque los ensayos de protrombina de 4 factores usaron el plasma como un control durante las pruebas, es importante recordar que el uso de plasma tiene poca evidencia que apoya esta práctica (11). También, la dosificación de concentrado de complejos de protrombina puede variar en algunos casos, en el caso de hemorragia intracraneal es 30 UI/kg y vitamina K a 10 mg intravenoso; mientras que otros procedimientos dosifican de acuerdo con el INR y el INR meta (1,10).

En cuanto a la heparina no fraccionada con carga negativa, se puede neutralizar con el sulfato de protamina por tener una carga positiva, pero solo revierte parcialmente el efecto de las heparinas de bajo peso molecular; cabe agregar que el fondaparinux no es reversible (17,20,21,23).

Además, la dosificación sulfato de protamina es de 1 mg intravenoso por cada 100 unidades de heparina no fraccionada, también depende del tiempo transcurrido, mientras que en las heparinas de bajo peso molecular es de 1 mg por cada 1 mg (16,17,20-23). Mientras que la infusión de protamina debe ser lenta entre 5-10

minutos, sin superar 50mg en 10 minutos, para evitar los efectos adversos, como depresión del miocardio, hipertensión pulmonar y vasodilatación, en especial pacientes diabéticos (20,23,27).

Se han desarrollado agentes para revertir los anticoagulantes directos (6,10,11). El Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado, específico para el Dabigatran, con una dosis de 5g puede antagonizar los efectos anticoagulantes en una emergencia, y no requiere ajustes en caso de insuficiencia renal, en la Figura 2 se muestra el manejo de este y otros anticoagulantes directos orales en urgencia (4,6,10,11,15).

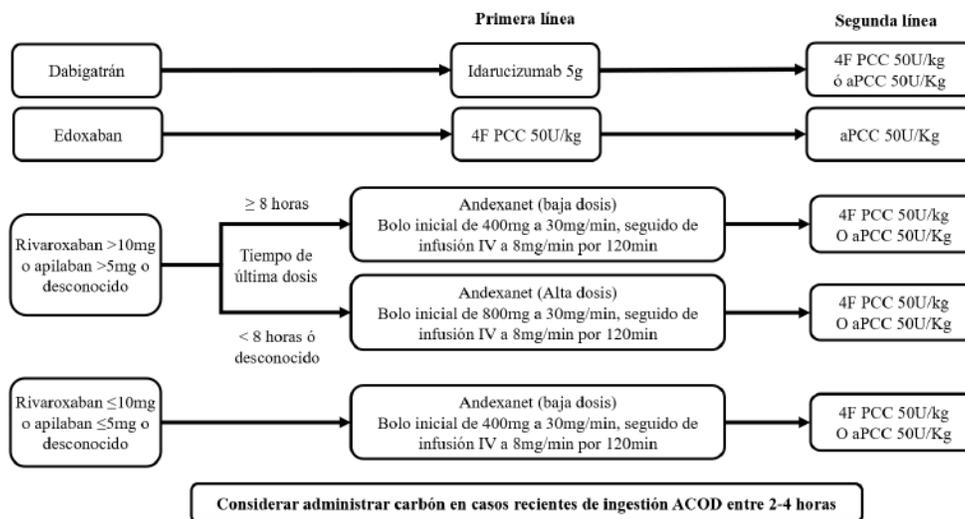


Figura 2. Manejo y tratamientos para revertir anticoagulantes directos orales en urgencias Fuente: Milling TJ, Refaai MA, Sengupta N. Anticoagulant Reversal in Gastrointestinal Bleeding: Review of Treatment Guidelines. Dig Dis Sci Adaptado de Proposed approach to anticoagulant reversal in patients with severe GI bleeding [Internet]. noviembre de 2021 [citado el 26 de febrero de 2023];66(11):3698–714. Disponible en: [https://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06728-y\(10\)](https://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06728-y(10)). Abreviaturas: 4F PCC, Concentrado de Complejo Protrombínico de 4 factores/4-factor Prothrombin Complex Concentrate; ACOD, Anticoagulante Oral Directo/ Direct Oral Anticoagulant; aPCC, concentrado activado de complejo protrombínico/ activated Prothrombin Complex Concentrate.

El Andexanet alfa no es un agente específico, pero sí revierte los anticoagulantes inhibidores de factor Xa (rivaroxabán, Apixaban, y Edoxaban), sin embargo, la dosificación es dependiente del grado de inhibición (1,6,11,15). El Andexanet es una proteína recombinante del factor Xa con dos modificaciones, el primero fue el cambio de serina por alanina en el sitio activo, lo cual inactiva el dominio catalítico, al cual se une la protrombina y se activa a trombina, esto evita que el Andexanet tenga efecto protrombótico (1,10,11).

El segundo cambio es la reducción de residuos de ácido glutámico en el extremo opuesto, lo cual evita que el Andexanet forme complejos con el factor Va nativo, que competiría por el factor Xa nativo, resultando en un efecto anticoagulante (10,11). En conjunto, estas dos modificaciones permiten al Andexanet funcionar como señuelo, al unirse ávidamente a los inhibidores del factor Xa, esto permite al factor Xa participar nuevamente en la cascada de coagulación (10,11).

Durante el proceso de aprobación de Andexanet estaba el uso fuera de etiqueta de concentrado de complejo de protrombina para revertir el efecto de los inhibidores de factor Xa, aun así los fabricantes no han propuesto ensayos para apoyar esta práctica (6,10,11). No existe buena comprensión del mecanismo de inundar el sistema

con otros factores de coagulación diferentes al factor inhibido, si los niveles son normales en presencia de inhibidores de factor Xa (6,10,11).

La dosis recomendada para cirugías de alto sangrado en emergencias no ha sido establecida, pero de acuerdo con los estudios, una dosis de concentrado de complejos de protrombina de 25-50IU/kg es suficiente, aunque no deberían de usarse de rutina (6,10). El uso de carbón puede considerarse para disminuir los efectos de los anticoagulantes directos orales, si la dosificación fue dentro de las primeras 2 horas (1,4).

Por una parte, tanto el Andexanet como el concentrado de complejo de protrombina no carecen de estudios prospectivos en grandes grupos, que ocupaban cirugía urgente (11). Por otra parte, el uso de ácido tranexámico puede ser considerado en cirugías de emergencia con alto riesgo de sangrado, en quienes hayan tenido terapia antiagregante o en sospecha de efectos residuales de anticoagulantes directos orales (4,12).

El Ciraparantag es un agente de reversión universal en desarrollo, es una molécula pequeña, sintética, soluble en agua, con capacidad de unirse específicamente a la heparina no fraccionada, y a heparina de bajo peso molecular, por medio de interacciones de cargas y uniones no covalentes de hidrogeno (4,10,11). De forma similar, se une al Dabigatran, Rivaroxabán, Apixaban, y Edoxaban; aun así todavía no cuenta con estudios con grandes sangrados o en situaciones de urgentes cirugías (4,10,11).

Procedimientos electivos

La decisión de interrumpir la anticoagulación, requiere una atención centrada en el paciente, considerando los riesgos específicos para eventos tromboembólicos, función renal, farmacocinética del anticoagulante en uso y riesgo de sangrado en el procedimiento (5,15). Sin duda, ante pacientes con alto riesgos de sangrado o tromboembolismo es buena práctica discutir el plan con un equipo perioperatorio que involucre los cirujanos, anestesiólogos y otros personales de salud involucrados en el tratamiento (6).

En general, los pacientes anticoagulados con Warfarina pueden suspenderlo 5 días antes de procedimiento, respetando la farmacocinética de Warfarina y el tiempo requerido para reponer los factores de coagulación dependientes de vitamina K (5,6,8,13,15). Varias guías no recomiendan interrumpir la Warfarina en procedimientos menores (8).

Al suspender la Warfarina la anticoagulación estará en niveles subóptimos, incrementando el riesgo perioperatorio de tromboembolismos, para prevenir esto se puede realizar traslape de anticoagulantes preferiblemente con heparinas de bajo peso molecular que con heparinas no fraccionadas (5,6,8,15).

Ante procedimientos de alto riesgo de sangrado con Warfarina como anticoagulante, se recomienda medir el INR 1 día antes de la intervención; en caso de tener un INR mayor a 1.5, se recomienda administrar una baja dosis de 1-2mg de vitamina K oral para normalizar el INR (5,6,15). Existen estratificaciones para identificar pacientes con Warfarina y con alto riesgo de tromboembolismo que pueden beneficiarse de traslape con heparinas, aunque estas guías no rempazan el juicio clínico en la toma de decisiones (5,6,15).

Sin embargo, es importante recalcar que esas guías se basan en tasas de accidentes cerebrovasculares anuales, sin tomar en cuenta los que solo ocurren en el perioperatorio, por lo que puede sobreestimar el riesgo, esto pone en duda la necesidad de estratificar y más cuando hay evidencia que el traslape con heparina no reduce significativamente el riesgo de tromboembolismo (3,5,13). Aun así, se debería considerar selectivamente pacientes para traslape de anticoagulación como en el caso de fibrilación atrial con accidente cerebrovascular en los últimos 3 meses, CHADS2 ≥ 5 , válvulas mecánicas mitral y posiciones de viejas válvulas rotatorias aortica/mitrales (3,5,6,12,13).

Esta práctica ha cambiado en los últimos años, ya que en un estudio de pacientes con bajo riesgo de tromboembolismo, se demostró que no hay diferencia en riesgos tromboembólicos postoperatorios cuando

no se realiza el traslape, mientras que sí aumenta riesgo de sangrado con terapia puente (3,5,15). Lo mismo se comprobó en el ensayo BRIDGE en una población con fibrilación atrial (5,14,15). Sin embargo, en el ensayo PERIOP 2, con pacientes con fibrilación atrial o válvulas mecánicas, los riesgos postoperatorios de tromboembolismo y sangrado grave fueron comparables, entre los grupos con y sin traslape de anticoagulantes (5,7,8).

Los anticoagulantes orales directos se suspenden 1 día antes de procedimientos con bajo riesgo de sangrado, pero en procedimientos de alto riesgo se suspenden 2 días antes, aunque intervalos más largos pueden ser requeridos con tasas de filtración renal bajas, como en el caso de Dabigatran, en la Figura 3 se brinda una guía más exacta de los días antes de suspender cada uno (5,6,12,14,15).

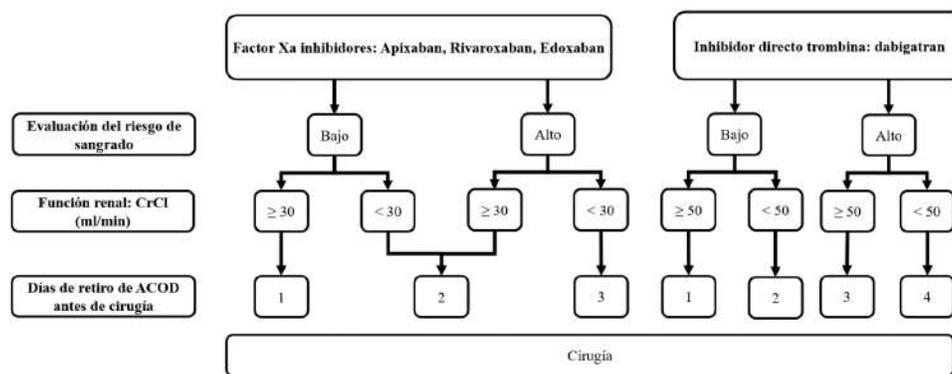


Figura 3. Cantidad de días de suspensión de anticoagulantes directos orales según función renal en procedimientos electivos. Fuente: Shah A, Palmer AJR, Klein AA. Strategies to minimize intraoperative blood loss during major surgery. Br J Surg adaptado de Suggested algorithm for perioperative management of directly acting anticoagulants [Internet]. el 5 de enero de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];107(2):e26-38. Disponible en: <https://academic.oup.com/bjs/article/107/2/e26/6120803> (12). Abreviaturas: ACOD, Anticoagulante Oral Directo/ Direct Oral Anticoagulant; CrCl, Depuración de Creatinina/ Clearance de creatinine.

Además, esta misma propiedad permite que los anticoagulantes directos orales no ocupen traslape de anticoagulantes en el preoperatorio, si se recomienda una suspensión de 24-36 horas (2-3 vidas medias) ante procedimientos de leve a moderado riesgo de sangrado, mientras que 48-60 horas (4-5 vidas medias) en procedimientos de alto riesgo a sangrado (4,5,7,13,15).

Generalmente, ante las propiedades y farmacocinética predecible de anticoagulantes directos orales, no se recomienda realizar pruebas de coagulación (5,7,13,19). Pero en caso de ser necesario, se puede confirmar con pruebas calibradas de anti-factor Xa para los anticoagulantes de factor Xa, mientras que se requieren de tiempos de trombina diluidos para Dabigatran, ambas pruebas no suelen estar disponibles para el uso clínico de rutina (4,5,7,13,19).

CONCLUSIÓN

En conclusión, en los últimos años la terapia anticoagulante es un área de la medicina que ha logrado revolucionarse con nuevos tratamientos anticoagulantes más directos, como los anticoagulantes directos orales. Al mismo tiempo, se han logrado desarrollar antídotos para revertir los efectos anticoagulantes, como Idarucizumab para Dabigatran. Además, estos nuevos anticoagulantes presentan farmacocinéticas favorables, sin necesidad de traslape o terapia puente con otros anticoagulantes en preparación quirúrgicas y tiempos de suspensión predecibles.

Aun así, no son perfectos ya que por la eliminación renal los anticoagulantes directos orales requieren modificación de dosis y están contraindicados en tasas de filtración renal menores de 30 mL/min. Además, al ser relativamente nuevos, no siempre se encuentran disponibles en todos los centros de salud, tienen altos costos en comparación a otras alternativas, incluyendo los antídotos respectivos, y no todos cuentan con los laboratorios clínicos para medir los niveles de anticoagulantes o tiempos de coagulación específicos para cada anticoagulante directo oral.

Sin embargo, la farmacocinética favorable y predecible es una gran ventaja, porque estos se pueden suspender a tiempo según el riesgo y valoración de paciente. Incluso no es recomendable realizar laboratorios controles con solo suspenderlos a tiempo, siempre respetando la función renal. Además, no tienen efectos adversos como las heparinas de trombocitopenia inducida por heparina o trombosis con trombocitopenia inducida por heparina.

No obstante, las nuevas recomendaciones basadas en varios ensayos no recomiendan realizar el traslape de anticoagulantes, debido al aumento de riesgos de sangrados, sin aumentos de trombosis. Cabe recalcar, que solo se indica en ciertos casos, que requieren una valoración entre varias especialidades médicas para determinar un balance entre los riesgos de trombosis y hemorragias.

Por otra parte, las recomendaciones han dejado al plasma fresco congelado como una segunda alternativa de tratamiento para revertir la anticoagulación a favor de los concentrados complejos de protrombina, debido a las grandes desventajas y retrasos en la aplicación.

Sin duda, los avances en la anticoagulación son un tema que los profesionales de salud deben dominar y continuar actualizando, ya que impactan en los cuidados perioperatorios tanto en procedimientos de emergencias como en electivos. El desarrollo de Ciraparantag como antídoto universal de varios anticoagulantes es prometedor, aunque requiere aun de ensayos y aprobaciones.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milling TJ, Pollack CV. A review of guidelines on anticoagulation reversal across different clinical scenarios – Is there a general consensus? *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. septiembre de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];38(9):1890-903. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675720304484>
2. Barlow BT, Hannon MT, Waldron JE. Preoperative Management of Antithrombotics in Arthroplasty: *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* [Internet]. diciembre de 2019 [citado el 26 de febrero de 2023];27(23):878-86. Disponible en: <http://journals.lww.com/00124635-201912010-00003>
3. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA* [Internet]. el 21 de julio de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];324(3):279. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768470>

4. McIlmoyle K, Tran H. Perioperative management of oral anticoagulation. *BJA Education* [Internet]. septiembre de 2018 [citado el 26 de febrero de 2023];18(9):259-64. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2058534918300714>
5. Shaw JR, Kaplovitch E, Douketis J. Periprocedural Management of Oral Anticoagulation. *Medical Clinics of North America* [Internet]. julio de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];104(4):709-26. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712520300134>
6. Elgamal H, Luedi MM, Ender JK, Meineri M. Preoperative management of anticoagulation in the surgical patient: Highlights of the latest guidelines. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* [Internet]. junio de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];34(2):141-52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521689620300434>
7. Barnes GD, Mouland E. Peri-Procedural Management of Oral Anticoagulants in the DOAC Era. *Progress in Cardiovascular Diseases* [Internet]. marzo de 2018 [citado el 26 de febrero de 2023];60(6):600-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033062018300562>
8. Ali M, Becker RC. Bridging Anticoagulation with Mechanical Heart Valves: Current Guidelines and Clinical Decisions. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. noviembre de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];22(11):130. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11886-020-01390-2>
9. Baumann Kreuziger L, Karkouti K, Tweddell J, Massicotte MP. Antithrombotic therapy management of adult and pediatric cardiac surgery patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. noviembre de 2018 [citado el 26 de febrero de 2023];16(11):2133-46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S153878362202918X>
10. Milling TJ, Refaai MA, Sengupta N. Anticoagulant Reversal in Gastrointestinal Bleeding: Review of Treatment Guidelines. *Dig Dis Sci* [Internet]. noviembre de 2021 [citado el 26 de febrero de 2023];66(11):3698-714. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06728-y>
11. Milling Jr. TJ, Ziebell CM. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. *Trends in Cardiovascular Medicine* [Internet]. febrero de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];30(2):86-90. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050173819300416>
12. Shah A, Palmer AJR, Klein AA. Strategies to minimize intraoperative blood loss during major surgery. *British Journal of Surgery* [Internet]. el 5 de enero de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];107(2):e26-38. Disponible en: <https://academic.oup.com/bjs/article/107/2/e26/6120803>
13. Tafur A, Douketis J. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy. *Heart* [Internet]. septiembre de 2018 [citado el 26 de febrero de 2023];104(17):1461-7. Disponible en: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2016-310581>
14. Stewart MH, Morin DP. Management of Perioperative Anticoagulation for Device Implantation. *Cardiac Electrophysiology Clinics* [Internet]. marzo de 2018 [citado el 26 de febrero de 2023];10(1):99-109. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877918217301429>
15. Kai AM, Vadivelu N, Urman RD, Shukla S, Schonberger R, Banack T. Perioperative Considerations in the Management of Anticoagulation Therapy for Patients Undergoing Surgery. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. febrero de 2019 [citado el 26 de febrero de 2023];23(2):13. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11916-019-0747-3>

16. Youmans JR. Youmans & Winn neurological surgery. Eighth edition. Winn HR, editor. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023.
17. Leavitt AD, Price EL. Tratamiento antitrombótico. En: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, editores. Diagnóstico clínico y tratamiento 2022 [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022 [citado el 26 de febrero de 2023]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1191897117
18. Weitz JI. CAPÍTULO 36: Coagulación sanguínea y fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios. 14a ed. (Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica).
19. Maier CL, Sniecinski RM. Anticoagulation Monitoring for Perioperative Physicians. Anesthesiology [Internet]. el 1 de octubre de 2021 [citado el 26 de febrero de 2023];135(4):738-48. Disponible en: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/135/4/738/117109/Anticoagulation-Monitoring-for-Perioperative>
20. Zehnder JL. Fármacos usados en trastornos de la coagulación. En: Katzung BG, Vanderah TW, editores. Farmacología básica y clínica, 15e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021 [citado el 26 de febrero de 2023]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1182180198
21. Shroff GR, Asinger RW. Anticoagulación a largo plazo para enfermedades cardíacas. En: Crawford MH, editor. Diagnóstico y tratamiento en cardiología, 5e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [citado el 26 de febrero de 2023]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1154309846
22. Cohen NH, Fleisher LA, Leslie K, Wiener-Kronish JP. Miller's Anesthesia, 2-Volume Set 9th Edition. 9a ed. Gropper MA, editor. 680-741 p.
23. Ungerleider RM. Critical heart disease in infants and children. 3rd edition. Philadelphia, MO: Elsevier; 2018.
24. Mitwally H, Saad MO, Alkhiyami D, Fahmi AM, Mahmoud S, Hmoud EA, et al. Risk of serotonin syndrome in acutely ill patients receiving linezolid and opioids concomitantly: a retrospective cohort study. IJID Regions [Internet]. diciembre de 2022 [citado el 27 de enero de 2023];5:137-40. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2772707622001205>
25. Erdoes G, Ortmann E, Martinez Lopez De Arroyabe B, Reid C, Koster A. Role of Bivalirudin for Anticoagulation in Adult Perioperative Cardiothoracic Practice. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia [Internet]. agosto de 2020 [citado el 26 de febrero de 2023];34(8):2207-14. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077019308870>
26. Avery IV EG, Klick JC. The Patient With Anemia and Coagulation Disorders. En: Longnecker DE, Mackey SC, Newman MF, Sandberg WS, Zapol WM, editores. Anesthesiology, 3e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [citado el 26 de febrero de 2023]. Disponible en: accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?aid=1144113445
27. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 7th Edition. 7th edition. New York: McGraw Hill Medical; 2022.

Actualización sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de aspiración de meconio.

Update on diagnosis and treatment of meconium aspiration syndrome.

Juan Diego Vargas Cedeño¹, Josué Marín Zúñiga², Fiorella Carvajal Barboza³

1 Médico Pediatra, Residente de Neonatología, Departamento de Neonatología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José, Costa Rica.

2 Médico General, Escuela de Medicina, Universidad Latina de Costa Rica (ULATINA), San José, Costa Rica.

3 Médico General, Escuela de Medicina y Cirugía, Universidad de Costa Rica (UCR), San José Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Josué Marín Zúñiga jmarinzu@gmail.com

RESUMEN

El Síndrome de Aspiración de Meconio (SAM) es una entidad caracterizada por dificultad respiratoria que sucede en pacientes que nacen a través de líquido amniótico meconizado, cuyos síntomas no pueden explicarse de otra manera. El SAM puede presentarse con diversos grados de severidad, desde una condición leve hasta ser potencialmente mortal con insuficiencia respiratoria y secuelas permanentes. Su fisiopatología involucra el paso o aspiración de meconio de manera intrauterina o postnatal con posterior enfermedad pulmonar que resulta en hipoxemia, acidosis y, potencialmente, hipertensión arterial pulmonar. El SAM se diferencia de otras causas de dificultad respiratoria neonatal según los antecedentes del paciente, la historia clínica, el examen físico y los hallazgos radiográficos. En esta revisión bibliográfica se revisa la presentación clínica y evaluación diagnóstica que debe realizarse, además se pretende direccionar el manejo médico y ventilatorio a seguir debido a las mejoras en la reanimación neonatal durante los últimos años. Estos cambios recientes han contribuido con la disminución de su incidencia y gravedad, sin embargo, aún se necesitan más estudios controlados aleatorizados para la optimización de la atención de los lactantes no vigorosos con SAM.

Palabras clave: aspiración, meconio, dificultad respiratoria, neonatal.

ABSTRACT

Meconium Aspiration Syndrome (MAS) is an entity characterized by respiratory distress that occurs in patients who are born through meconized amniotic fluid, whose symptoms cannot be explained in any other way. MAS can present with varying degrees of severity, from a mild condition to life-threatening with respiratory failure and permanent sequelae. Its pathophysiology involves intrauterine or postnatal passage or aspiration of meconium with subsequent lung disease resulting in hypoxemia, acidosis, and potentially pulmonary arterial hypertension. MAS is differentiated from other causes of neonatal respiratory distress based on patient history, medical history, physical examination, and radiographic findings. In this bibliographical review, the clinical presentation and diagnostic evaluation that must be carried out are reviewed,

Cómo citar:

Vargas Cedeño, J. D., Marín Zúñiga, J., & Carvajal Barboza, F. Actualización sobre el diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Aspiración de Meconio. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.661>

Recibido: 16/Mar/2022

Aceptado: 10/Oct/2023

Publicado: 14/Dic/2023



in addition, it is intended to direct the medical and ventilatory management to be followed due to the improvements in neonatal resuscitation in recent years. These recent changes have contributed to a decrease in its incidence and severity, however, more randomized controlled studies are still needed to optimize the care of non-vigorous infants with MAS.

Keywords: aspiration, meconium, respiratory distress, neonatal.

INTRODUCCIÓN

El SAM es una condición clínica que ocurre con más frecuencia en los recién nacidos de término o posttérmino con antecedente de haber presentado un líquido amniótico meconizado (1). Esta entidad se caracteriza por insuficiencia respiratoria y hallazgos radiológicos específicos que no pueden ser explicados por otra causa o patología (1,2).

El diagnóstico de SAM se basa en tres aspectos: los antecedentes perinatales del recién nacido, los hallazgos clínicos y los radiológicos (1,3). La severidad es variable y va desde leve, moderada hasta severa con pacientes que ameritan ventilación mecánica asistida de manera prolongada.

El manejo inicial debe guiarse por los principios generales de reanimación neonatal (1,3), incluyendo manejo avanzado de la vía aérea, con intubación endotraqueal y ventilación mecánica asistida en caso de presentarse un esfuerzo respiratorio inadecuado (taquipnea, quejido, dificultad respiratoria) o una frecuencia cardíaca menor a 100 lpm (1,3). Su tratamiento tiene como objetivo el prevenir infecciones y alteraciones metabólicas, optimizando la ventilación pulmonar para disminuir el estrés secundario a la hipoxia y procurar la estabilización hemodinámica del paciente (1,3).

La sospecha temprana es indispensable, con el fin de tomar las medidas preventivas y terapéuticas para evitar presentaciones severas del síndrome y el desarrollo de secuelas a largo plazo en el neonato.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica actualizada incluyendo metaanálisis, reportes de bases de datos estadísticos, artículos originales y artículos de revisión sobre el Síndrome de Aspiración de Meconio, con énfasis en su diagnóstico y manejo actualizado. Para ello se consultaron como principales bases de datos: Google Scholar, Scielo y Pubmed y se utilizaron las palabras clave: síndrome de aspiración de meconio, dificultad respiratoria y neonatal. Se obtuvo un total de 31 artículos en idiomas español e inglés, con referencias además sobre la epidemiología, fisiopatología, para llegar a un diagnóstico temprano y tratamiento óptimo actualizado de dicho síndrome.

Epidemiología

El Síndrome de Aspiración de Meconio es un efecto adverso de un parto con líquido amniótico meconizado. No obstante, la mayoría de nacimientos con líquido amniótico meconizado no van a traducirse en recién nacidos con SAM (4).

Se estima que a nivel global, un 15-20% del total de partos van a presentarse con líquido amniótico meconizado y, de estos, un 5% de los recién nacidos vivos, van a tener alto riesgo de desarrollar SAM (5,6). La mayoría de los recién nacidos con aspiración de meconio no van a presentar síntomas de dificultad respiratoria (7).

La literatura reporta hasta 2.49:1000 nacidos vivos asintomáticos y de forma sintomática hasta 1.15:1000 nacidos vivos (2,5).

Como se mencionó anteriormente la presencia de líquido amniótico meconizado no es sinónimo de SAM, sin embargo, su ausencia tiene un valor predictivo negativo clínicamente significativo, en algunos reportes de casos de hasta 97% (7).

Esta entidad produce una alta morbimortalidad principalmente respiratoria (2,5). La morbilidad producida por el SAM es variada y puede ir desde leve, con requerimientos limitados de oxígeno suplementario, hasta severa con un riesgo de muerte, enterocolitis aguda necrotizante (EAN) y secuelas neurológicas permanentes (2,6).

A pesar de que el SAM sigue siendo una causa importante de morbilidad respiratoria en el recién nacido, se ha visto que tanto su incidencia como su severidad han ido disminuyendo en los últimos 30 años (4).

Factores de Riesgo

Pacientes con antecedente de haber presentado un monitoreo fetal anormal o no tranquilizante aunado al hallazgo de meconio espeso en tráquea en un recién nacido no vigoroso, con un puntaje en la escala de APGAR menor a 7 al primer y quinto minuto son factores de riesgos para desarrollar SAM al nacer en un 79.8% (2,6,8,9).

Otros factores de riesgo relacionados con el desarrollo de SAM son los recién nacidos postérmino de embarazos de más de 41 semanas de gestación, esto se puede atribuir a dos factores, primero, por la madurez intestinal fetal y en segunda instancia puede ser secundario a la hipoxia perinatal que presenta el feto por una insuficiencia placentaria relativa, donde la placenta no es capaz de suplir las demandas metabólicas mínimas del feto (7,9).

Adicionalmente, los pacientes pequeños para la edad gestacional o con antecedente de restricción de crecimiento intrauterino, así como los pacientes nacidos por cesárea también se ha visto que presentan un riesgo aumentado para desarrollar SAM. En relación con la etnia, es más común que el SAM se presente en etnias negras y provenientes del sur de Asia (9,10).

Patogénesis

El Síndrome de Aspiración de Meconio se asocia con la aspiración de meconio espeso por parte del feto de forma intrauterina o durante las primeras respiraciones del recién nacido (1,3). El meconio es un material estéril, espeso, de color negro verdoso e inodoro, se demuestra por primera vez a nivel intestinal fetal usualmente durante el tercer mes de gestación. Su producción empieza a nivel del íleon entre la semana 10-16 de gestación y es excretado por primera vez en las primeras 24 horas de vida (11). Existen ocasiones en las que el meconio es excretado de manera temprana de forma intrauterina, produciendo un “líquido amniótico meconizado” (1). Este líquido es el resultado de la acumulación de desechos, incluidas las células descamadas de intestino, piel y mucina gastrointestinal. Además, contiene glicoproteínas específicas de grupos sanguíneos y una pequeña cantidad de lípidos y proteínas.

Se cree que los componentes del meconio causan inflamación del pulmón de manera prenatal y postnatal, produciendo una lesión directa. Esta inflamación refleja da como resultado una neumonitis exudativa e inflamatoria que produce exudación proteica con colapso alveolar y necrosis celular, todo esto traduciéndose como efectos nocivos sobre la actividad y la síntesis del surfactante (1,11).

La presencia de líquido amniótico meconizado se considera un indicador de sufrimiento fetal (3). Esto debido a que se considera que la hipoxia y la acidosis relacionadas con la compresión del cordón umbilical o de la cabeza fetal; además del aumento de la actividad simpática inducida por la hipoxia, producen una respuesta

vagal que aumenta la peristalsis e induce una relajación del esfínter anal dando como resultado la excreción de meconio a la cavidad uterina (1,3,11).

Se habla además que el SAM se puede dar secundario a una inflamación o infección prenatal (1,3), cuyo líquido amniótico presenta cantidades importantes de bacterias, endotoxinas y altas concentraciones de mediadores proinflamatorios que aumentan la peristalsis fetal y estimulan el paso del meconio, lo cual termina siendo aspirado por el feto (12).

En recién nacidos pretérmino es poco usual este fenómeno debido a la peristalsis ineficiente, el tono aumentado del esfínter anal, la presencia de un tapón terminal de meconio viscoso en el ampulla rectal y los niveles bajos de motilina que presenta el feto durante su vida intrauterina (1,3,13).

El principal mecanismo fisiopatológico del SAM es la obstrucción mecánica que produce el meconio espeso en la vía aérea del recién nacido (1,13). Con el inicio de la respiración, el meconio migra desde las vías aéreas centrales a las periféricas. Esto lleva a altas resistencias en la vía aérea, atelectasias y atrape aéreo (1,14).

Si la obstrucción es parcial, se estará ante una hiperinflación pulmonar (13). Lo anterior debido a que durante la inspiración, el diámetro de la vía aérea es mayor, permitiendo la entrada del aire a través de la obstrucción parcial. Sin embargo, como la vía aérea se estrecha durante la exhalación, el tapón de meconio termina de obstruir las vías aéreas, produciendo atrape aéreo. A este fenómeno se le conoce como “ball-valve effect” (3,11,13). Este último puede provocar fugas de aire y producir consecuentemente enfisema intersticial, neumotórax y neumomediastino (1). Por otro lado, si la obstrucción es total, se producirán atelectasias distales, que generarán áreas de pulmón no ventiladas, produciendo un desacople ventilación-perfusión empeorando la hipoxemia (3,14).

Se produce también inactivación del factor surfactante por los ácidos grasos que se encuentran en el meconio (1,11,13). Se ha visto que los componentes del meconio son capaces de alterar la viscosidad y la estructura del factor surfactante produciendo una toxicidad directa en los neumocitos tipo II. Esto facilita la formación de atelectasias, disminuye la compliance pulmonar y agrava el desacople ventilación-perfusión que se va a presentar en el recién nacido (1,14).

Por otro lado, el meconio posee una toxicidad directa hacia el parénquima pulmonar mediada por la inflamación capaz de inducir neumonitis química (1,11). En cuestión de horas, se pueden encontrar neutrófilos y macrófagos a nivel alveolar y en el parénquima pulmonar (1,14). El meconio induce también la liberación de citoquinas y activa el complemento, provocando daño directo a nivel del parénquima pulmonar y produciendo aumento de la permeabilidad vascular, lo que provoca una neumonitis tóxica con edema pulmonar hemorrágico (13,14).

A pesar de que es sabido que el meconio induce inflamación y apoptosis, sus mecanismos fisiopatológicos siguen sin ser del todo claros. Una teoría expone que, al ser el meconio producido por el intestino con una mínima exposición al sistema inmune durante la vida fetal, el organismo lo reconoce como “no propio”, lo que activa la inmunidad innata (1). Además, a pesar de que el meconio es considerado “esteril”, su componente mucopolisacárido favorece el crecimiento de microorganismos, especialmente *Escherichia coli* (3).

En 15-20% de los casos se puede producir hipertensión pulmonar persistente (1). Esto se debe a la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxia o por la acidosis, a la hipertrofia de capilares por la hipoxia intrauterina y a la hiperinflación pulmonar, lo que aumenta las resistencias vasculares pulmonares (1,13). La liberación de mediadores vasoactivos como eicosanoides, endotelina-1 y prostaglandinas E2 juega un papel importante en dicho proceso (13,14). La acidosis junto con la hipertensión pulmonar persistente producen un cortocircuito de derecha-izquierda que se puede dar a través del foramen oval, del ducto arterioso o

de ambas estructuras (11). Este cortocircuito agrava la hipoxemia y puede llevar a un círculo vicioso letal, ocasionando una alta morbimortalidad en el recién nacido (1,13).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en tres pilares: la historia materna (embarazo a término o postérmino, líquido amniótico teñido de meconio), los hallazgos clínicos y radiológicos del recién nacido (1). Estos bebés pueden presentar un manchado o tinte verdoso amarillento en la piel, uñas y en el cordón umbilical. El aumento del esfuerzo respiratorio se puede manifestar con quejidos, taquipnea, retracciones costales o con el hallazgos de un tórax en tonel debido al atrape aéreo. Al explorar el tórax se pueden encontrar ronquidos o estertores.

El diagnóstico se confirma con una imagen radiológica. Se debe realizar una radiografía de tórax en todos aquellos pacientes con SAM sintomático. Se puede evidenciar desde campos pulmones sin infiltrados o evidencia de compromiso intersticial, hasta los hallazgos clásicos de infiltrados u opacidades parcheadas gruesas y difusas bilaterales que alternan con áreas de expansión (15, 16). Cuando se evidencia densidades homogéneas similares a consolidaciones o atelectasis se puede sospechar de una forma clínica más grave. Según progresa la enfermedad se puede observar hiperinsuflación pulmonar con diafragmas aplanados. Se pueden observar derrames pleurales y hasta en un 33% de los afectados neumotórax, neumomediastino o enfisema intersticial. Estos hallazgos radiológicos se resuelven en un promedio de 7 a 10 días, pudiendo persistir por semanas en algunos lactantes (15).

Se debe buscar signos de sepsis en todos los pacientes con SAM sintomático, completando los estudios respectivos con marcadores inflamatorios y cultivos. La gasometría sanguínea, preferiblemente arterial, suele revelar acidosis respiratoria. Esta se debe controlar de manera oportuna hasta que se estabilizan los parámetros y por ende su condición clínica (16).

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial se pueden incluir múltiples causas de distrés respiratorio neonatal. El SAM se va a diferenciar de estos según los hallazgos en la historia, la presentación clínica y en los hallazgos radiográficos (3). Los tres trastornos de transición de la vida intrauterina a la neonatal más comunes de dificultad respiratoria en los recién nacidos son la taquipnea transitoria del recién nacido, el síndrome de dificultad respiratoria por inmadurez y la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (17).

	Taquipnea transitoria del recién nacido	Síndrome de dificultad respiratoria por inmadurez	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido	Otros diagnósticos diferenciales
Fisiopatología	Ocurre típicamente en prematuros tardíos. Es provocada por una eliminación tardía del líquido alveolar fetal. Esto ocasiona disminución de la distensibilidad pulmonar y aumento de la resistencia en las vías respiratorias. Es una condición a u t o l i m i t a d a generalmente (18).	Anteriormente conocido como enfermedad de la membrana hialina, ocurre comúnmente en pacientes prematuros. Es provocado predominantemente por un déficit de factor surfactante que provoca colapso alveolar y atelectasias difusas (19).	Ocurre por una persistencia elevada anormal de las resistencias vasculares pulmonares. Esto conduce a un cortocircuito de derecha a izquierda por medio de las vías circulatorias fetales. Es causada predominantemente por una mala adaptación o desarrollo del lecho vascular pulmonar (20).	-Neumonía congénita -Sepsis neonatal temprana - Síndrome de abstinencia neonatal o de supresión de opioides -Malformaciones congénitas de las vías respiratorias -Cardiopatías congénitas cianógenas (17)
Evolución de los síntomas	Los síntomas generalmente se resuelven a las 24 horas de vida (18).	La dificultad respiratoria y la cianosis suele ocurrir desde el nacimiento o poco después (19).	Los pacientes suelen manifestar dificultad respiratoria dentro de las primeras 24 horas de vida (20).	
Hallazgos radiológicos y de gabinete	En la radiografía de tórax se evidencian rayas lineales perihiliares de forma bilateral (18).	En la radiografía de tórax se evidencian v o l ú m e n e s pulmonares bajos con el hallazgo clásico de vidrio esmerilado con broncograma aéreo (19).	El diagnóstico se confirma con un ecocardiograma que denota una anatomía cardíaca normal y evidencia hipertensión arterial pulmonar (20).	

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales del SAM (17, 18, 19, 20).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento incluye medidas generales de soporte respiratorio y estabilización hemodinámica. Estas se van a centrar en prevenir y/o tratar infecciones, la corrección de trastornos metabólicos y la prevención de hipoxia o en su defecto isquemia. La parte ventilatoria abarca asegurar y mantener una adecuada ventilación y oxigenación (1). La reanimación debe basarse en los mismos principios de reanimación que para aquellos pacientes que presentan un líquido amniótico claro, donde siempre debe estar presente una persona capacitada para realizar intubación traqueal si fuera necesario (21).

Medidas generales

Los recién nacidos con antecedentes de líquido amniótico meconizado asociado con distrés respiratorio deben ser vigilados de cerca en una unidad de cuidado intensivo neonatal. Aquellos pacientes con respiración deprimida al nacimiento o tono muscular inadecuado deben ser colocados en una fuente de calor radiante para realizar los pasos iniciales. Siempre que la frecuencia cardíaca sea inferior a 100 latidos por minutos o que no respire de manera adecuada se debe iniciar ventilación con presión positiva (1, 21).

Previamente se recomendaba la succión nasal y orofaríngea de rutina en todo recién nacido vigoroso y no vigoroso con líquido amniótico meconizado. Sin embargo, actualmente no se recomienda la aspiración sistemática endotraqueal. Debe considerarse su realización en los pacientes con depresión respiratoria que van a ser intubados y en quienes se evidencian secreciones en la vía aérea que provoquen obstrucción. La aspiración endotraqueal de rutina no disminuye el riesgo de desarrollar SAM y más bien puede retrasar las maniobras de resucitación en el recién nacido sin proveerles mayor beneficio (22).

En estos pacientes se debe procurar la normotermia (36,5 y 37,5 °C), excepto en aquellos con encefalopatía hipóxica isquémica que se encuentren dentro del protocolo de hipotermia respectivo. Se debe procurar corregir de manera precoz cualquier trastorno metabólico asociado. Se debe mantener un pH entre 7,25 a 7,40, una PaCO₂ entre 40 a 55 mmHg y siempre evitar hiperventilar al paciente por su predisposición a desarrollar síndromes de fuga de aire. Estos objetivos son importantes para disminuir el riesgo de deterioro neurológico a largo plazo (1).

Aquellos pacientes que requieran ser intubados, ameritan sedación y analgesia para disminuir las molestias, además del cortocircuito de derecha a izquierda que puede empeorar ante la hipoxemia transitoria que presentan al realizar maniobras de valsalva o cambios vasovagales relacionados con la falta de sedación (1). La morfina y el fentanilo son los opioides sedantes más utilizados. Se ha visto que su uso optimiza el intercambio de gases, además de disminuir la asincronía del bebé con el ventilador y disminuir la liberación refleja de catecolaminas que empeoran la resistencia vascular pulmonar (23). El uso de bloqueo neuromuscular (pancuronio, vecuronio) disminuye la agitación, por ende, el riesgo de episodios hipóxicos. Deben utilizarse con cuidado por riesgo de atelectasia pulmonar, deterioro de la ventilación y perfusión y aumento de la mortalidad (1,23).

El meconio estéril es propenso a que se desarrolle sobreinfección en las áreas pulmonares mal ventiladas, sin embargo, no se recomienda profilaxis antibiótica de forma rutinaria. Existe poca evidencia clara que relacione la asociación entre la aspiración de meconio y sepsis. El diagnóstico clínico no puede descartar con exactitud una neumonía según los hallazgos radiológicos. Debido a ello se prefiere iniciar cobertura antibiótica en presencia de factores de riesgo para sepsis neonatal y posteriormente con cultivos negativos, se pueden suspender a las 48 a 72 horas según la evolución (1,23).

Soporte respiratorio

El manejo respiratorio busca mantener una oxigenación y ventilación óptima para disminuir la hipoxemia, acidosis e hipercapnia que favorezca el desarrollo de hipertensión pulmonar (24). Puede incluir el uso de oxigenoterapia, ventilación no invasiva e invasiva y ventilación mecánica. Es ideal procurar un objetivo de saturación preductal entre 92 a 97%. La hiperoxia puede favorecer la vasoconstricción arterial pulmonar. El uso de presión positiva continua nasal es superior a la oxigenoterapia sola para evitar la ventilación mecánica; optimiza el reclutamiento pulmonar cuando se evidencia expansión de 8-9 costillas en una radiografía de tórax anterior (1).

Alrededor de un 40% de los afectados van a requerir ventilación mecánica. Estos son de difícil manejo ventilatorio por la presencia de zonas con atelectasia y otras con hiperinflación. Puede ser necesario utilizar altas presiones inspiratorias y/o volúmenes tidales con presión positiva al final de la espiración para llegar a evitar la sobredistensión alveolar. La ventilación oscilatoria de alta frecuencia es útil para disminuir el riesgo de barotrauma. Esta se puede utilizar si el paciente se encuentra en fallo hipoxémico o presenta presiones inspiratorias pico de 25 a 28 cm H₂O (1).

Surfactante

En algunos casos donde el componente principal sea la pobre actividad o la disminución en la producción del factor surfactante, se ha visto que presenta beneficios en la oxigenación, mejorando la función respiratoria con reducción en la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea, sin embargo, no se recomienda su uso de manera rutinaria (1,24).

Se ha visto que disminuye en general la gravedad del SAM, no obstante, no existe evidencia hasta el momento respecto a cambios en la mortalidad (1). El meconio impacta negativamente en la producción de surfactante endógeno por lo que la administración exógena disminuye el desajuste ventilatorio, la resistencia vascular pulmonar, la necesidad de óxido nítrico inhalado y ECMO en los recién nacidos ventilados (24).

La vía de aplicación puede ser bajo esquemas no invasivos o mediante lavado pulmonar endotraqueal. El lavado pulmonar ha mostrado mayor potencial de beneficio en los recién nacidos con enfermedad grave, sin embargo, se necesitan aún más estudios para determinar el impacto sobre la duración respecto a la ventilación mecánica en los casos más leves (25).

Óxido Nítrico Inhalado

El síndrome de aspiración de meconio puede asociar comúnmente hipertensión pulmonar. Se puede utilizar óxido nítrico inhalado en aquellos pacientes que presenten HTAP o fallo hipoxémico, esto cuando se alcance un índice de oxigenación persistente mayor a 15 - 25 y/o exista evidencia en el ecocardiograma de hipertensión arterial pulmonar (1, 16). Esta terapia disminuye la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea. Se ha visto que se potencia su efecto con la utilización conjunta de ventilación de alta frecuencia oscilatoria (1). Para evitar una vasoconstricción de rebote por el retiro repentino de esta se debe hacer un destete gradual de la terapia (16).

Esteroides y antiinflamatorios

Los lactantes afectados se pueden beneficiar del uso de algunos esteroides para disminuir la duración del distrés respiratorio, los requerimientos de oxígeno, la duración de estancia hospitalaria (26). La administración posnatal de esteroides actúa disminuyendo el proceso inflamatorio y estabilizando las membranas vasculares, mejorando así la estabilidad cardiovascular del recién nacido. La budesonida nebulizada o la metilprednisolona intravenosa han mostrado beneficios con respecto a la reducción de la estancia hospitalaria, necesidad de oxigenoterapia suplementaria y requerimientos de líquidos intravenosos (1, 26). Sin embargo, un pequeño número de ensayos evidencia que no existen beneficios en la disminución de la mortalidad con el uso de ningún tipo de esteroides, por lo que se requieren más ensayos controlados aleatorios multicéntricos para poder determinar mejor la eficacia de los esteroides a corto y largo plazo (27).

Se ha estudiado el uso de otros fármacos antiinflamatorios centrados en la inflamación pulmonar y el daño oxidativo. Una amplia variedad de fármacos, incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores de la fosfodiesterasa y antioxidantes, actúan en diferentes sitios de la cascada inflamatoria pudiendo mejorar el estado clínico y supervivencia con el uso concomitante de surfactante exógeno y vasodilatadores. A pesar de los efectos antiinflamatorios, los efectos secundarios en la lesión pulmonar inducida por meconio aún deben de estudiarse cuidadosamente para poder hacer recomendaciones de su uso clínico (28).

Soporte circulatorio

Existen múltiples medidas terapéuticas que se pueden realizar si el paciente amerita soporte circulatorio por deterioro hemodinámico para asegurar un adecuado gasto cardíaco y perfusión tisular. Puede ser necesario expandir el volumen intravascular en situaciones de hipotensión arterial y/o de perfusión tisular periférica inadecuada (24). Se debe considerar el efecto de los agentes cardiotónicos, inotrópicos o vasopresores sobre la resistencia vascular sistémica y pulmonar, de elección la dopamina, sin embargo, si el paciente presenta disfunción miocárdica se puede utilizar dobutamina o norepinefrina (1,29). La realización de una ecocardiografía para evaluar la gravedad de las condiciones hemodinámicas es útil para elegir al mejor agente inotrópico (1).

La respuesta a inotrópicos varía en la población neonatal debido a las características únicas de la fisiología del recién nacido: por diferencias en la arquitectura del miocardio, receptores celulares y cortocircuitos intracardiacos. La dopamina no se recomienda para soporte vasopresor en pacientes con choque séptico, excepto en los que presenten relativa bradicardia, por el riesgo arritmogénico del fármaco. No tiene ventajas sobre la norepinefrina como vasopresor de primera línea y sumado al incremento de taquiarritmias, se ha asociado con aumento de la mortalidad en el choque séptico (29).

La norepinefrina se considera como agente de primera elección para el soporte hemodinámico en todos los tipos de choque hipotensivo, aún cuando se asocia con el sepsis (29). La dobutamina ejerce un efecto directo sobre receptores adrenérgicos, aumentando la contractilidad del miocardio, la frecuencia cardíaca y la velocidad de conducción. En el choque séptico, la dobutamina genera incrementos en el índice cardíaco, por lo que se recomienda como inotrópico de primera línea con o sin vasopresor. Sin embargo, en presencia de choque séptico con hipotensión se administra en combinación con un agente vasoconstrictor. Aún se necesitan más estudios para determinar el manejo aminérgico óptimo en el neonato (29).

Ventilación alta frecuencia oscilatoria (VAFO) y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)

La VAFO ayuda a disminuir la extensión de la lesión pulmonar provocado por la sobreexpansión pulmonar local y la apertura y cierre alveolar repetitivos. Disminuye el riesgo de fugas de aire y permite mantener los niveles normales de la presión parcial de dióxido de carbono. Esto lleva a un menor riesgo de vasodilatación cerebral y aumento del flujo sanguíneo cerebral provocado por la hipercapnia. Esta terapia suele ser de mejor utilidad en los recién nacidos debido a la menor superficie corporal. Esto resulta en una mejor resonancia pulmonar con sus efectos en la ventilación. Se ha visto que alivia las reacciones inflamatorias pulmonares y acorta la duración de la ventilación mecánica. Permite que los pacientes alcancen una remisión rápidamente (30).

Cuando falla la terapia convencional, como la ventilación de alta frecuencia oscilatoria y óxido nítrico inhalado, se puede utilizar la terapia ECMO como último recurso bajo las siguientes circunstancias, si el paciente presenta datos de un suministro inadecuado de oxígeno, a pesar de máxima terapia (aumento del lactato, acidosis metabólica, disfunción de órganos diana), insuficiencia respiratoria hipóxica grave con descompensación aguda ($\text{PaO}_2 < 40$ mmHg), índice de oxigenación elevado sostenidamente sin mejoría, hipertensión arterial pulmonar severa con disfunción ventricular. Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada que no mejora con terapia médica convencional son candidatos ideales para la terapia ECMO ya que se benefician del reposo pulmonar. Los pacientes con dicho tratamiento asocian una alta supervivencia del 94 a 95% aproximadamente (1, 31).

Se recomienda actualmente el uso de presión positiva y solo intubar para succión traqueal cuando no se proporcione una ventilación efectiva debida a la obstrucción mecánica. La terapia de soporte debe adaptarse a la fisiopatología específica de cada paciente. Cuando se asocie concomitantemente hipertensión pulmonar, los pacientes pueden permanecer con hipoxia a pesar de una ventilación agresiva. Cuando esto ocurre el uso de surfactante, óxido nítrico inhalado y la ECMO son de gran utilidad. El pronóstico a largo plazo se relaciona con la severidad de la hipoxemia inicial y el daño neurológico, no así por la propia injuria pulmonar (31).

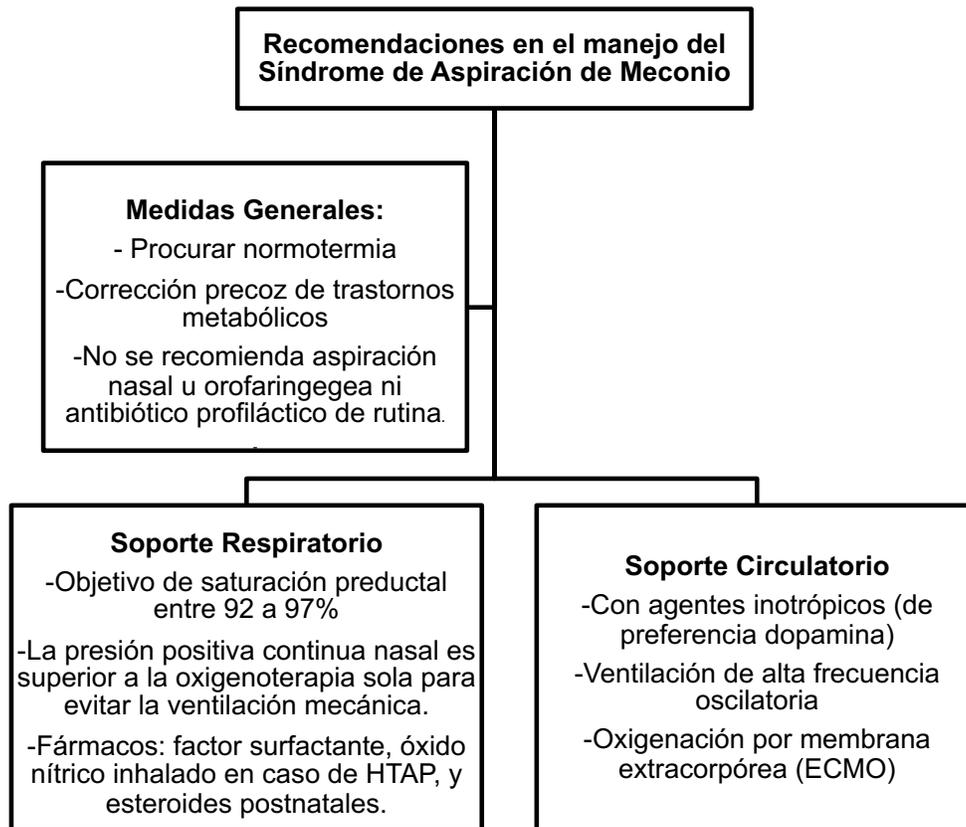


Figura 1. Algoritmo de recomendaciones de manejo del Síndrome de Aspiración de Meconio (1,21,22,23,24,27).

CONCLUSIÓN

El Síndrome de Aspiración de Meconio es una de las principales etiologías de distrés respiratorio neonatal. Su sospecha temprana y adecuado manejo diagnóstico y terapéutico son indispensables para prevenir el desarrollo de secuelas en el recién nacido. Gracias a la optimización de nuevos abordajes terapéuticos, su incidencia y mortalidad han disminuido significativamente a lo largo de los años, traduciéndose en una mejor calidad de vida para el lactante.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monfredini C, Cavallin F, Villani PE, Paterlini G, Allais B, Trevisanuto DE. Meconium Aspiration Syndrome: A Narrative Review. *Children*. 2021;230 (8): 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8002729/>
2. Dargaville PA, Copnell B. The Epidemiology of Meconium Aspiration Syndrome: Incidence, Risk Factors, Therapies, and Outcome. *PEDIATRICS*. 2006;117 (5):1712-1721. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16651329/>
3. García-Prats J, Martin R. Meconium aspiration syndrome: Pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate*. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/meconium-aspiration-syndrome-pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
4. Ward C, Caughey AB. The risk of meconium aspiration syndrome (MAS) increases with gestational age at term. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022;35 (1):, 155-160. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233692/>
5. Paudel P, Sunny AK, Poudel PG, Gurung R, Gurung A, Bastola R, Chaudhary RN, Budhathoki S, Ashish KC. Meconium aspiration syndrome: incidence, associated risk factors and outcome-evidence from a multicentric study in low-resource settings in Nepal. *Journal of Pediatrics and Child Health*. 2020; 56(1): 630-635. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31894896/>
6. Lourenco CP, Flor-de-Lima F, Marcondes G, Rocha D, Machado AP, Ferreira MH. Meconium aspiration syndrome: risk factors and predictors of severity. *The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine*. 2019 May;32(9):1492-1498. doi: 10.1080/14767058.2017.1410700
7. Liu WF, Harrington T. Delivery Room Risk Factors for Meconium Aspiration Syndrome. *American Journal of Perinatology*. 2002; 19(7): 367-377. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12442226/>
8. Yokoi K, Iwata O, Kobayashi S, Kobayashi M, Saitoh S, Goto H. Evidence of both fetal inflammation and hypoxia-ischaemia is associated with meconium aspiration syndrome. *Scientific Reports*. 2021; 11:16799. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34408219/>
9. Balchin I, Whittaker JC, Lamont RF, Steer PJ. Maternal and Fetal Characteristics Associated with Meconium-Stained Amniotic Fluid. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2011; 117(4): 828-835. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383642/>
10. Thornton PD, Campbell RT, Mogos MF, Klima CS, Parson J, Strid M. Meconium aspiration syndrome: Incidence and outcomes using discharge data. *Early Human Development*. 2019; 136: 21-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31295648/>
11. Wiedeman JR, Saugstad AM, Barnes-Powell L, Duran K. Meconium Aspiration Syndrome. *Neonatal Network*. 2008; 27(2): 81-87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18431962/>

12. Lee JH, Romero R, Lee KA, Eun NK, Korzeniewski SJ, Chaemsaitong P, Bo HY. Meconium Aspiration Syndrome: A Role for Fetal Systemic Inflammation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 Mar;214(3):366.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.009
13. Rawat M, Nangia S, Chandrasekharan P, Lakshminrusimha S. Approach to Infants Born Through Meconium Stained Amniotic Fluid: Evolution Based on Evidence? *American Journal of Perinatology*. 2018 Jul;35(9):815-822. doi: 10.1055/s-0037-1620269
14. Walsh MC, Fanaroff JM. Meconium Stained Fluid: Approach to the Mother and the Baby. *Clinics in perinatology*. 2007;34: 653-665. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095510807000802>
15. Yeh TF. Meconium aspiration syndrome: The core concept of pathophysiology during resuscitation. *Neonatal Medicine*.2017;24(2): 53-60. Disponible en: https://www.neo-med.org/upload/pdf/Neonatal%20Med_24_2_53_61.pdf
16. Arora PK. Non-delivery room management of Meconium Aspiration Syndrome (MAS). *NeoReviews*.2017;18(3): 61-5. Disponible en: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/18/3/e161/88458/Non-Delivery-Room-Management-of-Meconium?redirectedFrom=fulltext>
17. Martín R, García-Prats J. Overview of neonatal respiratory distress and disorders of transition. *UpToDate*. 2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neonatal-respiratory-distress-and-disorders-of-transition>
18. Johnson K, García-Prats J. Transient tachypnea of the newborn. *UpToDate*. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/transient-tachypnea-of-the-newborn>
19. Martín R, García-Prats J. Clinical features and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn. *UpToDate*. 2020. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/respiratory-distress-syndrome-rds-in-the-newborn-clinical-features-and-diagnosis?search=Clinical%20features%20and%20diagnosis%20of%20respiratory%20distress%20syndrome%20in%20the%20newborn&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1
20. Stark AR, García-Prats J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): Clinical features and diagnosis. *UpToDate*. 2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/persistent-pulmonary-hypertension-of-the-newborn-pphn-clinical-features-and-diagnosis>
21. Kalra VK, Lee HC, Sie L, Ratnasiri AW, Underwood MA, Lakshminrusimha S. Change in neonatal resuscitation guidelines and trends in incidence of meconium aspiration syndrome in California. *Journal of Perinatology*.2019; 40(1):46-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31611615/>
22. Kattwinkel J., Perlman JM., et al. Part 15: Neonatal Resuscitation. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122(18): S909-S919. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971119>
23. Chettri S, Bhat BV, Adhisivam B. Current concepts in the management of meconium aspiration syndrome. *The Indian Journal of Pediatrics*.2016;83(10):1125-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206687/>

24. García-Prats J, Martín R. Meconium aspiration syndrome: Prevention and management. UpToDate. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/meconium-aspiration-syndrome-prevention-and-management>
25. Hahn S, Choi HJ, Soll R, Dargaville PA. Lung Lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;(4):3-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633311/>
26. Phattraprayoon N, Ungtrakul T, Tangamornsuksan W. The effects of different types of steroids on clinical outcomes in neonates with Meconium Aspiration Syndrome: A systematic review, meta-analysis and Grade Assessment. Medicina. 2021;57(11):3-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34833499/>
27. Yeung T, Jasani B, Shah PS. Steroids for the Management of Neonates With Meconium Aspiration Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Indian Pediatrics. 2021;58(4):370-376. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33883312/>
28. Mokra D, Mokry J, Tonhajzerova I. Anti-inflammatory treatment of meconium aspiration syndrome: Benefits and risks. Respiratory Physiology & Neurobiology. 2013;187(1):52-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23466955/>
29. García A, Peña R, Sandoval L. Vasopresores e inotrópicos: uso en pediatría. Archivos de Cardiología de México. 2017;88(1): 1-12. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-articulo-vasopresores-e-inotropicos-uso-pediatria-S1405994017300149>
30. Yang G, Qiao Y, Sun X, Yang T, Lv A, Deng M. The clinical effects of high-frequency oscillatory ventilation in the treatment of neonatal severe meconium aspiration syndrome complicated with severe acute respiratory distress syndrome. BMC Pediatrics. 2021; 21(1):1-6. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-03042-y>
31. Olicker AL, Raffay TM, Ryan RM. Neonatal respiratory distress secondary to meconium aspiration syndrome. Children. 2021; 8(3):1-9. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/3/246>

Manejo de la hipertensión en adultos mayores: un reto clínico actual.

Management of hypertension in older adults: a current clinical challenge.

Karolina Anchía Chavarría¹, Elianis Naranjo González², Estefany Sáenz Varela³

1, 2 y 3 Médico General, Escuela de Medicina y Cirugía, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Estefany Sáenz Varela estefanysava997@gmail.com

RESUMEN

La hipertensión arterial es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente a nivel mundial y va en aumento con el envejecimiento poblacional. La hipertensión mal controlada se asocia con frecuencia a accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, entre otras condiciones.

En la población adulta mayor, debido a los cambios a nivel vascular asociados con el envejecimiento normal, es más frecuente el desarrollo de hipertensión arterial, principalmente sistólica. Asimismo, los adultos mayores presentan cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que son importantes considerar al momento de seleccionar la terapia antihipertensiva.

El tratamiento de la hipertensión en pacientes mayores ha demostrado ser beneficioso en cuanto a mortalidad y riesgos de eventos cardiovasculares, sin embargo, se presenta una discrepancia entre las metas para el tratamiento de la hipertensión en diferentes guías internacionales, lo que ocasiona gran incertidumbre a nivel clínico, especialmente al seleccionar la terapia para pacientes frágiles o añosos, pues con frecuencia son excluidos de la mayoría de ensayos clínicos.

En conclusión, prescribir una determinada terapia antihipertensiva en personas mayores, es un verdadero reto clínico, ya que requiere un juicio clínico acertado que contemple las comorbilidades y el contexto de cada paciente durante la selección de los agentes farmacológicos y metas de presión arterial.

Palabras clave: Hipertensión, adultos mayores, antihipertensivos.

ABSTRACT

Hypertension is the most prevalent cardiovascular risk factor worldwide, increasing due to population aging. Poorly controlled hypertension is frequently associated with stroke and coronary disease, among other conditions. In the older adult population, vascular system changes associated with normal aging are associated with the development of arterial hypertension, mainly systolic hypertension.

Cómo citar:

Anchía Chavarría, K., Naranjo González, E. ., & Sáenz Varela, E. Manejo de la hipertensión en adultos mayores: un reto clínico actual. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.672>

Recibido: 31/Mar/2023

Aceptado: 14/Nov/2023

Publicado: 14/Dic/2023



This population presents pathophysiological changes related to aging that predispose them to develop hypertension. Likewise, older adults show pharmacokinetic and pharmacodynamic changes that are important to consider when selecting an antihypertensive therapy.

The treatment of hypertension in older patients has shown to be beneficial in terms of mortality and risks of cardiovascular events; however, there is a discrepancy between the goals for the treatment of hypertension in different international guidelines, which causes great uncertainty in the clinical practice, especially at the memento to chose the therapy

in frail patients or very old patients, since most clinical trial often excluded them.

In conclusion, prescribing a specific antihypertensive therapy in older adults could be a real clinical challenge. It requires a clear clinical judgment considering the patient´s context and comorbidities while selecting pharmacological agents and blood pressure goals.

Keywords: Hypertension, old adults, antihypertensive agents.

INTRODUCCIÓN

Entre la gran cantidad de factores de riesgo cardiovasculares identificados a lo largo de la historia la hipertensión arterial (HTA) es la que presenta la mayor prevalencia a nivel mundial (1). Múltiples estudios han demostrado una relación proporcional entre nivel de presión arterial (PA) alta en el consultorio y el aumento de riesgo de evento cerebrovasculares o coronarios, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica y enfermedad renal avanzada. Asimismo, grandes estudios han demostrado asociaciones entre la PA y los eventos cerebrovasculares (ECV), en la mayoría de los sujetos mayores de 80 años (2). La prevalencia de HTA está en aumento concomitantemente con el envejecimiento de la población. El estudio de Framingham sugiere que el riesgo de desarrollar HTA para una persona de 55 a 65 años era de un 90%. En este estudio se evidenció que el riesgo de desarrollar hipertensión aumenta notablemente durante y después de la sexta década de la vida, sin embargo, en este estudio no se disponía de un número suficiente de participantes más jóvenes para estimar los riesgos para los menores de 55 años (2).

Con respecto al panorama nacional, la Segunda Encuesta del Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas en el 2014 en Costa Rica evidenció que la prevalencia de HTA fue de 34,1% en la población general. Aunado al hecho que la prevalencia de la HTA aumentó según grupo de edad, siendo mayor en el grupo de 65 años y más, para un total de 65,3% en hombres y 74,8% en mujeres (3).

Los adultos mayores presentan una alta prevalencia de HTA y, por ende, mayor riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular. No obstante, es frecuente que no reciban tratamiento o este sea insuficiente, ya que este grupo con frecuencia se ha excluido o presentan una inclusión realmente baja en ensayos clínicos. Con el avance de la edad, la brecha entre la edad cronológica y biológica se amplía y la edad cronológica puede ser un mal sustituto de la edad biológica (4). Un análisis de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) encontró que menos de un 50% de los adultos estadounidenses mayores de 75 años entre 1999 y 2018 presentaban una PA controlada (5).

El presente artículo pretende describir las recomendaciones emitidas con respecto a la HTA en población geriátrica, así como realizar una breve revisión de las distintas guías que se han creado como soporte para el manejo clínico de esta enfermedad crónica tan prevalente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de temas tipo descriptiva, utilizando como palabras claves “hipertensión”, “adultos mayores”, “antihipertensivos”, a través de bases de datos de acceso libre como PubMed, Google Scholar, Clinical Key. Como criterios de selección se utilizaron artículos publicados entre el 2016 al 2023, así mismo, se utilizó el idioma como otro criterio, ya que se revisaron artículos en inglés y español.

Como criterios de exclusión se descartaron artículos publicados antes del 2016, en idiomas distintos al inglés o español e investigaciones con conflictos de intereses.

Resultados

Se hizo una revisión de artículos y guías internacionales que cumplieran con los criterios de selección. Se seleccionaron aquellos relacionados con la hipertensión arterial en el adulto mayor que comprenden aspectos tales como la fisiopatología, cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, diagnóstico y tratamiento de esta condición en la población adulta mayor.

Fisiopatología de la hipertensión arterial asociado al envejecimiento

Con el envejecimiento se da una serie de cambios que influyen en el desarrollo de la HTA, entre ellos cambios hemodinámicos mecánicos, rigidez arterial, desregulación neurohormonal y autonómica, así como envejecimiento renal (6).

Entre los cambios mecánicos y modificaciones estructurales comunes se encuentra la hipertrofia y fibrosis del músculo liso arterial por reemplazo de elastina por proteínas estructurales, asociado con la acumulación de calcio en la pared arterial. Las arterias rígidas tienen una capacitancia reducida y un retroceso limitado, con la subsiguiente dificultad para adaptarse a los cambios de volumen a lo largo del ciclo cardíaco. La rigidez arterial conduce a un aumento de la presión de pulso (PP), lo que provoca una elevación de la presión arterial sistólica (PAS) y una reducción de la presión arterial diastólica (PAD) (6,7).

Entre los mecanismos neurohormonales y autonómicos se encuentran el desarrollo progresivo de disfunción endotelial, la cual eleva la endotelina-1 y disminuye el óxido nítrico. Asimismo, el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) reduce su función, al disminuir los niveles de renina y aldosterona, lo que predispone a hiperkalemia como efecto adverso a medicamentos. Algunos autores han descrito el aumento de la norepinefrina como mecanismo compensatorio ante la reducción de la respuesta beta adrenérgica durante el envejecimiento. La sensibilidad barorrefleja también disminuye y la pérdida de la distensibilidad arterial conlleva hipotensión ortostática. A su vez, los cambios asociados con el envejecimiento renal producen una mayor sensibilidad a la sal, por disminución en la actividad de las bombas de sodio/potasio (Na/ K) y calcio ATP dependientes, provocando vasoconstricción y resistencia vascular (6).

Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en adultos mayores

La farmacocinética se modifica con la edad. En adultos mayores se presentan cambios fisiológicos como disminución en la función de la glicoproteína P y motilidad gastrointestinal, pero usualmente no traducen cambios durante la absorción; no obstante, se deben considerar comorbilidades como desnutrición o alimentación por sonda. Con respecto a la distribución, esta población posee menor masa muscular, más tejido graso y menos agua corporal total, lo que podría influir en el volumen de distribución y vidas medias. Asimismo, presentan menor nivel de albúmina, sin embargo, los fármacos antihipertensivos, tienen bajas propiedades de unión a proteínas (8).

En cuanto al metabolismo, para la mayoría de los fármacos se lleva a cabo en el hígado mediante reacciones de fase I y II. Se ha encontrado que reacciones de fase I, pueden estar disminuidas, ocasionando niveles plasmáticos más altos de algunos fármacos. Las reacciones de fase II permanecen prácticamente invariables, pese a que algunos estudios muestran disminución en la actividad de enzimas citocromos (CYP) como CYP3A5 y CYP2D6. El metabolismo hepático podría variar por disminución en cuanto a tamaño y flujo sanguíneo (8).

El envejecimiento, a su vez, provoca cambios farmacodinámicos que se traducen en posibles consecuencias posológicas. Sin embargo, estos cambios presentan mayor complicación al investigar y predecir sus efectos. Se han descrito cambios con algunos grupos farmacológicos como los betabloqueadores, los cuales se han comprobado que presentan menor efecto hipotensor en adultos mayores, debido a que tienen menor sensibilidad de receptores adrenérgicos β -1 y β -2 cardíacos. Asimismo, los diuréticos como la furosemida presentan menor efecto, mientras que los bloqueadores de canales de calcio aumentan el efecto hipotensor, pero causan mayor constipación con respecto a la población de menor edad (9).

Estudios significativos para el tratamiento de la hipertensión arterial en adultos mayores

HYVET: Fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 13 países de Europa, China, Australasia y África del Norte. Como criterios de inclusión se consideró a pacientes mayores o iguales a 80 años con hipertensión persistente y como criterios de exclusión se encontraban contraindicación para el uso de los medicamentos del ensayo, hipertensión acelerada, hipertensión secundaria, accidente cerebrovascular hemorrágico en los 6 meses previos, insuficiencia cardíaca que requirió tratamiento con medicación antihipertensiva, nivel de creatinina sérica superior a 1,7 mg/dL, hipokalemia (potasio menor 3,5 mM/L) o hiperkalemia (superior a 5,5 mM/L), gota, demencia clínica y necesidad de cuidados de enfermería. Los resultados indican que el tratamiento antihipertensivo, a base diurético de indapamida (liberación sostenida, 1,5 mg) asociado a 2 -4 mg de perindopril, reduce significativamente los riesgos de muerte por accidente cerebrovascular y muerte por cualquier causa en pacientes muy ancianos. El tratamiento activo se asoció con una reducción correspondiente a 30 % en la tasa de ECV, 39 % en la tasa de muerte por accidente cerebrovascular, 21% en la tasa de muerte por cualquier causa, 23% en la tasa de muerte por causas cardiovasculares y un 64% en la tasa de insuficiencia cardíaca (10).

SPRINT: Fue un ensayo aleatorizado, controlado y abierto que se llevó a cabo en 102 sitios clínicos de Estados Unidos y Puerto Rico abarcando una población de 9361 personas. Los participantes tenían que presentar una edad mayor o igual a 50 años, una presión arterial sistólica entre 130-180 mm Hg y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, definido por enfermedad cardiovascular clínica o subclínica distinta del accidente cerebrovascular; enfermedad renal crónica con una tasa de filtración glomerular estimada de 20-60 ml/min/1,73 m²; (excluyendo poliquistosis renal); un riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años del 15% o más según la puntuación de riesgo de Framingham o una edad de 75 años o más. Se excluyeron los pacientes con diabetes mellitus o ictus previo. El protocolo recomendaba, pero no exigía, el uso de clases de fármacos con la evidencia más sólida de reducción de los resultados cardiovasculares, incluidos los diuréticos de tipo tiazida recomendados como agente de primera línea, diuréticos de asa para participantes con enfermedad renal crónica avanzada y bloqueadores beta-adrenérgicos para personas con enfermedad de las arterias coronarias. Los participantes se dividieron en 2 grupos: el de tratamiento estándar donde se tenía un objetivo de PAS menor a 140 mmHg y el de tratamiento intensivo con una PAS objetivo menor a 120 mmHg.

El resultado primario consistió en una combinación de infarto agudo de miocardio u otros síndromes coronarios agudos, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca aguda descompensada o muerte por causas cardiovasculares. El estudio arrojó ventajas en el grupo de tratamiento intensivo, ya que el resultado primario se presentó en 243 pacientes del tratamiento intensivo, mientras que el grupo estándar se presentó

en mayor cantidad, es decir, 319 pacientes. Las muertes también se presentaron en menor cantidad en el grupo intensivo con 155 pacientes, en comparación con 210 en el grupo estándar (11).

Guías internacionales y presión arterial meta

El tratamiento de la hipertensión en adultos mayores ha demostrado ser beneficioso en cuanto a mortalidad y riesgos de eventos cardiovasculares, no obstante, varios estudios transversales arrojan nuevas cuestionantes acerca del riesgo de hipotensión, accidentes cerebrovasculares, caídas e insuficiencia renal. Debido a la gran controversia que el tema genera, se realizará una breve revisión de lo que recomiendan las guías internacionales para orientar las decisiones clínicas que se puedan tomar al tratar este grupo poblacional (12).

Tabla I. Metas de PA en pacientes mayores según distintas guías internacionales (13-16)

Guía	Paciente mayor	PA meta
ACC/AHA 2017	Mayor \geq 65 años	PAS <130
	\geq 65 años: más: - Gran carga de comorbilidades - Esperanza de vida limitada	Valorar según juicio clínico, preferencia del paciente y un enfoque basado en el equipo multidisciplinario
ESC/ESH 2018	Mayor \geq 65 años	PAS <130- 139 mmHg, PAD <80 mmHg
	Muy mayor \geq 80 años.	PAS no <120 mmHg
National Heart Foundation of Australia 2016	\geq 75 años	PAS < 120 mmHg
China 2019	\geq 65 años	< 140/90 mmHg
	\geq 80 años	< 150/90 mmHg
	Paciente frágil	PAS \leq 150 mmHg, pero \geq 130 mmHg

Fuente: elaboración propia (2023), con base en ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines (13), Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial (14), Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults (15), 2019 Chinese guideline for the management of hypertension in the elderly (16).

Guía Americana ACC/AHA 2017

Esta guía recomienda el tratamiento de la hipertensión con un objetivo de tratamiento de la PAS de menos de 130 mmHg para adultos mayores a 65 años, ambulatorios, no institucionalizados. Sin embargo, para pacientes de esta edad, pero con una alta carga de comorbilidad y una esperanza de vida limitada, se recomienda basarse en el juicio clínico, preferencia del paciente y enfoque basado en el equipo para sopesar el uso de antihipertensivos y la PA meta (13).

Esta guía basa sus recomendaciones en evidencia preliminar donde claramente se ha demostrado que la reducción de la PA en la hipertensión sistólica aislada es eficaz y para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular fatal y no fatal de forma segura, puesto que gran número de estudios han incluido a personas mayores de edades entre 65 a 80 años.

Asimismo, citan los estudios HYVET y SPRINT, en el que se incluyeron personas frágiles, pero que vivían independientemente en comunidad y concluyeron que la terapia para bajar la PA reduce el riesgo de mortalidad. Por lo tanto, la evidencia actual, para la población que se emiten las recomendaciones, son adultos mayores que viven en comunidad, incluso aquellos mayores a 80 años, en los cuales los objetivos de reducción de la PA no deberían diferir de los seleccionados para personas menores de 65 años (13).

A pesar de que las recomendaciones de la guía del 2017 son escasas y muy superficiales en adultos frágiles, las sugerencias para el manejo de la hipertensión en adultos mayores que plantean en la publicación del 2019 reforzaron muchos conceptos claves. Por ejemplo, se incluye la fragilidad como un aspecto fundamental que debe ser tomado en consideración y establece que a pesar de que no hay una definición única de fragilidad, esta condición denota un síndrome asociado con la pérdida de reservas que conduce a una disminución del funcionamiento físico, cognitivo, psicológico y social. La guía enfatiza en la importancia de definir el umbral adecuado para evaluar si los beneficios esperados del tratamiento superan los riesgos en aquellos con menor esperanza de vida y menor tolerancia al estrés. El método de la evaluación geriátrica integral conlleva un proceso multidisciplinario de diagnóstico y tratamiento además de la evaluación de la multimorbilidad, la cual identifica limitaciones médicas, psicosociales y funcionales de un adulto mayor para desarrollar un plan para maximizar la salud con el envejecimiento.

No obstante, este tipo de evaluación es muy compleja y poco práctica para los médicos no geriatras. Por ello, se propone la utilización de algoritmos para la clasificación de los pacientes mayores según su estado funcional. Por ejemplo, la escala clínica de fragilidad, visualizada en la Figura 1, es una puntuación visual establecida por el Estudio Canadiense sobre Salud y Envejecimiento (CSHA) (2). Con base en esto, se sugieren 3 perfiles de pacientes. El primer perfil corresponde aquellos con estado funcional preservado (grupos 1-3) donde se establece una meta de PAS similar a adultos más jóvenes; es decir, entre 120-140 mmHg. El segundo grupo corresponde a un grupo intermedio que abarca aquellos con pérdida de función, pero autonomía preservada para las actividades básicas de vida diaria (grupos 4-5), a quienes con un estatus funcional moderadamente alterado se les tratan igual que el primer grupo, sin embargo, si su estado funcional se encuentra significativamente alterado se tratan igual que el tercer grupo. El tercer grupo corresponde a aquellos con pérdida grave de deterioro funcional y pérdida de autonomía para las AVD (grupos 6-9), donde la meta de PAS es de 150. Se recomienda evitar la utilización de más de 3 agentes antihipertensivos y desescalar el tratamiento si la PAS es menor a 130 o se presenta hipotensión ortostática (2).

Clinical Frailty Scale*



1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.



2 Well – People who have **no active disease symptoms** but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very **active occasionally**, e.g. seasonally.



3 Managing Well – People whose **medical problems are well controlled**, but are **not regularly active** beyond routine walking.



4 Vulnerable – While **not dependent** on others for daily help, often **symptoms limit activities**. A common complaint is being "slowed up", and/or being tired during the day.



5 Mildly Frail – These people often have **more evident slowing**, and need help in **high order IADLs** (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.



6 Moderately Frail – People need help with **all outside activities** and with **keeping house**. Inside, they often have problems with stairs and need **help with bathing** and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.



7 Severely Frail – **Completely dependent for personal care**, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).



8 Very Severely Frail – **Completely dependent**, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.



9. Terminally Ill - Approaching the end of life. This category applies to people with a **life expectancy <6 months**, who are **not otherwise evidently frail**.

Scoring frailty in people with dementia

The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008.

2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.

Fuente: Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circulation Research*. [Internet]. 2019; 124 (7). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.313236> (2).

Guía europea ESC/ESH 2018

La guía europea por su parte recomienda para pacientes de 65 años o más una meta de PAS <130- 139 mmHg, pero no menor a 120 y PAD <80 mmHg (14).

Al igual que la guía americana, esta guía se basa en evidencia previa acerca de la reducción de eventos cardiovasculares al disminuir la PA en pacientes mayores con PAS inicial ≥ 160 mmHg. Asimismo, respaldan sus nuevas recomendaciones en nuevos estudios, como SPRINT, HYVET y HOPE-3 (12).

El estudio SPRINT incluyó una cohorte de pacientes mayores de 75 años, en los que una reducción más intensa de la PA redujo el riesgo de eventos CV mayores y mortalidad. (14).

Asimismo, el estudio HYVET concluyó que en pacientes ≥ 80 años, la reducción del riesgo cardiovascular (CV) fue mayor en aquellos que continuaron el tratamiento en lugar de aquellos cuyo tratamiento se suspendió, destacando que las recomendaciones se basan en pacientes mayores relativamente aptos e independientes, porque los pacientes física y mentalmente frágiles no se incluyen en este tipo de ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe considerar que los estudios clínicos no incluyen pacientes muy frágiles, dependientes o con hipotensión postural, por lo que no son seguros los beneficios del tratamiento en el contexto de sus comorbilidades y su esperanza de vida reducida (14).

Por lo tanto, esta guía cambia respecto a su versión previa, estableciendo objetivos de PA más bajos, poniendo más énfasis en la edad biológica que en la cronológica y prestando especial importancia a la fragilidad,

independencia y tolerancia al tratamiento. Así como evitar negar o retirar el tratamiento por la edad, siempre que el tratamiento sea tolerado (14).

Guía australiana

La guía australiana sugiere con nivel de evidencia fuerte que para pacientes mayores a 75 años se establezca de meta una PAS menor de 120, con un seguimiento cercano para identificar reacciones adversas al tratamiento, siempre y cuando sea bien tolerado y no exista diabetes concomitante. Además de usar el juicio clínico para valorar riesgos y beneficios en pacientes con niveles de hipertensión más leves. Al igual que las guías anteriores basan sus recomendaciones en los estudios HYVET y SPRINT concluyendo que pacientes mayores de 75 años se benefician del tratamiento para bajar la presión arterial independientemente de la clase de fármaco utilizada y continúan beneficio de la terapia de reducción de la presión arterial con presión arterial sistólica menor 120 mmHg asociado con una mejor mortalidad cardiovascular y por todas las causas cuando se tolere (15).

Guía China

La guía china tiene como objetivo para pacientes mayores a 65 años, una PA menor a 140/90 mmHg. Mientras que para pacientes mayores o iguales a 80 años, se recomienda una PA menor a 150/90 mmHg. Si los pacientes muy ancianos se clasifican como frágiles, los valores de PAS deben apuntar a 150 mmHg o menos, pero ≥ 130 mmHg como sea posible. Esta guía indica que varios estudios han encontrado que la fragilidad es uno de los factores importantes que afectan los beneficios de la terapia antihipertensiva en los adultos mayores. Sin embargo, al contrario de las guías anteriores al citar que los estudios HYVET y SPRINT, mencionan que a pesar de que se mostró que los ancianos con fragilidad pueden beneficiarse de la terapia antihipertensiva intensiva, el impacto de la fragilidad en el pronóstico y el objetivo de control de la PA aún necesitan más estudios. Por lo que recomiendan evaluar la fragilidad antes de prescribir antihipertensivos para pacientes hipertensos ancianos, con el fin de evaluar los beneficios y riesgos del tratamiento antihipertensivo, especialmente en pacientes que perdieron más del 5% de su peso durante el año anterior sin dieta intencional o con riesgo de caídas (16).

Selección de fármacos antihipertensivos en el adulto mayor

El tratamiento de la hipertensión en adultos mayores con una meta de PAS menor a 130 mmHg, como lo establecen algunas guías, es un reto por los riesgos de efectos adversos e interacciones farmacológicas. Por ejemplo, la nifedipina de liberación inmediata y los antagonistas alfa-1 periféricos se asocian con mayor riesgo de hipotensión ortostática. Los agonistas alfa-2 centrales, como metildopa, pueden provocar alteraciones del sistema nervioso central. Asimismo, el uso concomitante de antagonistas alfa-1 periféricos con diuréticos de asa en mujeres aumenta el riesgo de incontinencia urinaria. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII) y los diuréticos ahorradores de potasio pueden aumentar el riesgo de hiperkalemia. Sin embargo, cuando se usan con precaución, los tres agentes de primera línea para el control de la hipertensión: diuréticos, especialmente hidroclorotiazida o indapamida, IECA/ARAII y los bloqueadores de canales de calcio (BCC), tienen tolerabilidad y perfiles de seguridad óptimos (4) (17).

Un metanálisis de Law, Morris y Wald, en 2009, encontró que al comparar los grupos clásicos de antihipertensivos como diuréticos, BCC, IECAS, ARAII y betabloqueadores disminuyeron eventos coronarios y ECV de forma similar para una disminución determinada de la PA. No obstante, se plantean dos excepciones: los betabloqueadores posteriores a infarto agudo al miocardio (IAM), para reducir nuevos eventos; y los BCC con un efecto adicional menor para disminuir el riesgo de accidentes cerebrovasculares (18).

Los fármacos deben seleccionarse según las comorbilidades del paciente hipertenso; por ejemplo, aquellos con cardiopatía isquémica estable deben ser tratados con un betabloqueador más un IECA o ARAII. Si es

necesario un tercer fármaco, se sugiere un diurético tiazídico o BCC y de necesitar un cuarto antihipertensivo, se recomienda un antagonista de los mineralocorticoides. En el contexto de un paciente con cardiopatía isquémica con angina de pecho, pese a terapia con un betabloqueador e hipertensión no controlada, se sugiere añadir un BCC dihidropiridina. En aquellos con antecedente de accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio deben tratarse con un diurético tiazídico o IECA o ARAll. Si se usa un tercer fármaco se recomienda un BCC (18).

Para los pacientes diabéticos es razonable utilizar inicialmente un IECA, ARAll, tiazídico, BCC, sin embargo, aquellos con albuminuria persistente se sugiere inicialmente los IECAs o ARA II. En el caso de la enfermedad renal crónica estadio 3 o más o estadio 1 o 2 con albuminuria ≥ 300 mg/día, para enlentecer el avance de la enfermedad se recomienda un IECA o ARAll. De adicionar un tercer fármaco, debería de ser un IECA o ARAll más un tiazídico más un BCC (18).

Factores determinantes de la adherencia a antihipertensivos en adultos mayores

Entre los factores que afectan la adherencia terapéutica, en general, se encuentran regímenes de tratamiento complejos, frecuencia de dosificación superior a dos veces al día, miedo o efectos adversos. Sin embargo, se han identificado factores propios de la edad avanzada, tales como creencias de que los medicamentos no los ayudará, discapacidades como pérdida auditiva o visual y pérdida de destrezas por artritis severa, ya que estas condiciones afectan la capacidad del paciente de administrarse correctamente sus medicamentos. En algunos países, el acceso y costo a los medicamentos es de suma importancia. Asimismo, la depresión se asocia con el mal control de la HTA y desarrollo de complicaciones asociadas, así como el riesgo de inercia clínica es mayor en este subgrupo de pacientes. Otro factor importante, es el deterioro cognitivo y demencia, existiendo una fuerte evidencia entre HTA y estos últimos, independientemente de la ocurrencia de accidente cerebrovascular. Por su parte, la disfunción cognitiva es un determinante importante porque afecta las habilidades para planificar, organizar y ejecutar las tareas de administración de medicamentos (19).

Otro factor lo constituyen el grupo farmacológico prescrito, ya que diversas encuestas han mostrado diferencias en la adherencia y persistencia según las clases de fármacos antihipertensivos, especialmente por las reacciones adversas a medicamentos que se pueden presentar. Por ejemplo: los agentes antihipertensivos como la nifedipina de liberación inmediata y los antagonistas alfa 1 periféricos, como doxazosina, prazosina y terazosina, se asocian con un mayor riesgo de hipotensión ortostática. Por su parte, los agonistas alfa 2 centrales como clonidina, guanfacina y la metildopa pueden provocar efectos secundarios importantes en el sistema nervioso central de los adultos mayores. Los diuréticos de asa, pueden aumentar el riesgo de incontinencia urinaria, especialmente si se combinan con antagonistas alfa 1 periféricos. Los antagonistas del sistema renina angiotensina (IECA, ARA II o aliskiren) y los diuréticos ahorradores de potasio como la amilorida o el triamtereno pueden provocar un mayor riesgo de hiperpotasemia. Sin embargo, cuando se usan con precaución, los tres agentes de primera línea para el tratamiento de la hipertensión, incluidos los diuréticos, los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los canales de calcio, tienen excelentes perfiles de seguridad y, en general, son bien tolerados por los adultos mayores (4).

Consideraciones finales

El tratamiento de la hipertensión en adultos mayores puede generar dudas en la práctica clínica. A pesar de que cada vez se encuentra nueva evidencia generada por estudios clínicos en este grupo poblacional, la cual pretende orientar las decisiones clínicas, todavía existe un vacío acerca de la evidencia sobre el tratamiento antihipertensivos en pacientes mayores con fragilidad y multimorbilidad, lo que puede generar incertidumbre clínica (20).

Por ejemplo, una consideración de gran importancia en el ámbito geriátrico es el manejo de hipertensión en el contexto de un paciente con demencia. En el adulto mayor, ambas condiciones coexisten frecuentemente, pero hay poca información para guiar el manejo, ya que usualmente estos pacientes han sido excluidos de la mayoría de los ensayos clínicos, tales como HYVEY y SPRINT. Por lo tanto, su exclusión significa que se carece de evidencia para aplicar las recomendaciones planteadas en la mayoría de estudios, los cuales han sido utilizados para el desarrollo de la mayoría de guías internacionales (21).

Otro aspecto a considerar es la esperanza de vida del paciente, ya que se ha visto que los pacientes hipertensos mayores o iguales 60 años, el tratamiento intensivo puede ser apropiado para algunos adultos con una esperanza de vida de más de 3 años, pero impresiona no ser adecuado si esta es menor a 1 año. Por ende, se hace un llamado a que el clínico utilice las guías de manejo de hipertensión con raciocinio y juicio clínico para evaluar si la guía aplica a determinado paciente individualizando cada caso (22). Es en estos casos donde es fundamental recurrir a la valoración geriátrica integral, que comprende un proceso diagnóstico y terapéutico francamente dinámico, el cual permite detectar y cuantificar los problemas, necesidades y capacidades del adulto mayor mediante un abordaje en sus 4 esferas, es decir: clínica o médica, funcional, mental y social. Esto permitiría plantear y poner en práctica una estrategia interdisciplinaria de intervención, tratamiento y seguimiento a largo plazo con el fin de lograr el mayor grado de independencia y de calidad de vida. La valoración geriátrica integral utiliza como herramientas fundamentales la historia clínica, el examen físico y una serie de instrumentos específicos, como lo son las escalas de valoración, las cuales permiten la detección, cuantificación y seguimiento de los problemas (23). Sin embargo, cabe destacar que muchas veces la valoración geriátrica integral, no es posible de realizarse dado que no siempre se dispone de un médico geriatra o profesional capacitado para realizarla, sin embargo, los médicos generales podrían orientar su juicio clínico con un abordaje multidimensional.

CONCLUSIÓN

La hipertensión arterial es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente a nivel mundial, cuya incidencia va en aumento debido al envejecimiento poblacional. Con el envejecimiento se desarrollan cambios que predisponen a los individuos a desarrollar hipertensión arterial, tales como: cambios hemodinámicos mecánicos, rigidez arterial, desregulación neurohormonal y autonómica y envejecimiento renal. Asimismo, la farmacocinética y farmacodinamia se modifican con la edad, presentando cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento que deben considerarse al momento de prescribir una determinada terapia antihipertensiva.

Las guías americanas, europeas, australianas y china presentan gran discrepancia en las metas de presión arterial para adultos mayores, lo que puede generar incertidumbre clínica. Por lo tanto, la selección del tratamiento antihipertensivo en pacientes mayores constituye un reto clínico, pues se debe tener cautela y vigilar los posibles efectos adversos e interacciones farmacológicas. La selección del grupo farmacológico y las metas de presión arterial en adultos mayores deben adecuarse al contexto de cada paciente, contemplando su fragilidad, comorbilidades, expectativa de vida, entre otros aspectos.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang M, Lloyd-Jones D. Cardiovascular Risk Assessment in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. [Internet]. 2021. [citado 6 de marzo 2023]; 34(6):569-577. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33503227/>

2. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circulation Research*. [Internet]. 2019. [citado 6 de marzo 2023]; 124 (7): 1045-1060. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.313236>
3. Wong R, Abarca L, Cervantes M, Barillas M, Badilla X. Vigilancia de los factores de riesgo cardiovascular, segunda encuesta. San José, Costa Rica: EDNASS-CCSS; 2016 [citado 05 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/informesdegestion/encuesta2014.pdf>
4. Kulkarni A, Mehta A, Yang E. MD, Parapid B. Adultos mayores e hipertensión: más allá de la Guía 2017 para la prevención, detección, evaluación y manejo de la presión arterial alta en adultos. *American College of Cardiology*. [Internet]. 2020. [citado 6 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/26/06/24/older-adults-and-hypertension>
5. Bowling C, Lee A, Williamson J. Blood Pressure Control Among Older Adults With Hypertension: Narrative Review and Introduction of a Framework for Improving Care. *Am J Hypertens*. [Internet]. 2021 [citado 7 de octubre 2023]; 34(3): 258-266. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8022931/>
6. Oliveros E, Patel H, Kyung S, et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol*. 2020. [citado 6 de marzo 2023]; 43(2): 99-107. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7021657/>
7. Angeli F, Verdecchia P, Masnaghetti S, Vaudo, Reboldi G: Treatment strategies for isolated systolic hypertension in elderly patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020. [citado 6 de marzo 2023]. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1781092>
8. Peeters L, Kester M, Feyz L. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the treatment of the elderly patient with hypertension. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019. [citado 6 de marzo 2023]; 15(4): 287-297. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880496/>
9. Drenth-van Maanen A, Ingeborg M, Jansen P. Prescripción de medicamentos a personas mayores: cómo considerar el impacto del envejecimiento en las funciones corporales y de los órganos humanos. *British Journal of Clinical Pharmacology*. [Internet]. 2020, 86 (10): 1895-2102. [citado 6 de marzo 2023]. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14094>
10. Beckett et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. [Internet]. 2008 [citado 7 de octubre 2023]; 358: 1887-1898. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0801369>.
11. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. [Internet]. 2015 [citado 7 de octubre 2023]; 373: 2103-2116. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1511939>
12. Bilen O, Wenger N. Hypertension management in older adults. *F1000Res*. 2020; 9:F1000 Faculty Rev-1003. [Internet]. 2020. [citado 6 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7438964/>
13. Whelton et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. [Internet]. 2017, 71 (6). [citado 6 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>

14. Williams et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. [Internet]. 2019 [citado 5 de marzo 2023]; 72(2): 160.e1-e78. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893218306791>
15. National Heart Foundation of Australia. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults. [Internet]. Melbourne: National Heart Foundation of Australia; 2016 [citado 05 de marzo 2023]. Disponible en: https://www.heartfoundation.org.au/getmedia/c83511ab-835a-4fcf-96f5-88d770582ddc/PRO-167_Hypertension-guideline-2016_WEB.pdf
16. Hua Q, Fan L, Li J. Joint Committee for Guideline Revision. 2019 Chinese guideline for the management of hypertension in the elderly. [Internet]. 2019. [citado 5 de marzo 2023]; 16(2):67-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6431598/>
17. Li G, Hu R. Concerns about Diuretics as the First-line Treatment of Hypertension in the Elderly. *Aging Dis*. [Internet]. 2021. [citado 7 de octubre 2023]; 12(7):1541-1542. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8460303/>
18. Aronow W. Manejo de la Hipertensión en el anciano: ¿Qué hay de nuevo? *Revista americana de cardiología preventiva*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666667720300015?via%3Dihub>
19. Burnier M, Polychronopoulou E, Würzner G. Hypertension and Drug Adherence in the Elderly. *Front. Cardiovasc*. [Internet]. 2020. [citado 6 de marzo 2023]; 7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.00049/full>
20. Masoli J, Sheppard J, Rajkumar C. Manejo de la hipertensión en pacientes mayores: ¿Son apropiados los objetivos de presión arterial de las guías? *Age and Ageing*. [Internet]. 2022. [citado 6 de marzo 2023]; 51: 1-3. Disponible en: <https://academic.oup.com/ageing/article/51/1/afab226/6430095>
21. Giffin A, Madden K, Hogan D. Blood Pressure Targets for Older Patients—Do Advanced Age and Frailty Really Not Matter? *Canadian Geriatrics Journal*. [Internet]. 2020. [citado 6 de marzo 2023]; 23(2): 205-209. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7259922/>
22. Chen T, Shao F, Chen K, et al. Time to Clinical Benefit of Intensive Blood Pressure Lowering in Patients 60 Years and Older With Hypertension: A Secondary Analysis of Randomized Clinical Trials [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2022 Jul 5;:null]. *JAMA Intern Med*. [Internet]. 2022. [citado 6 de marzo 2023]; 182(6): 660-667. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9086939/>
23. Wanden-Berghe C. Valoración geriátrica integral. *Hosp. domic*. [Internet]. 2021 [citado 7 de octubre 2023 Oct 08]; 5 (2): 115-124. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2530-51152021000200004&lng=es. Epub 13-Sep-2021. <https://dx.doi.org/10.22585/hospdomic.v5i2.136>.

Susceptibilidad inmunológica a las infecciones virales de vía aérea posterior a la pandemia de COVID-19.

Immunological susceptibility to viral airway infections after the COVID-19 pandemic.

Sender Salazar Rodríguez¹, Nadia Luella Dozier², Melissa Campos Paredes³, Tessa Van den Boogaard⁴, Elena Vargas Acuña⁵

1, 2, 3, 4 y 5 Bachiller en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Sender Salazar Rodríguez ssalazarrodriguez@gmail.com

RESUMEN

La susceptibilidad inmunológica a las infecciones virales de vía aérea posterior a la pandemia COVID-19 se ha relacionado con la disminución en la propagación de estos virus producto de las intervenciones no farmacéuticas implementadas durante la pandemia. El distanciamiento social, el confinamiento y el uso de mascarilla permitió limitar la cadena de transmisión respiratoria; disminuyendo el SARS-COV-2 y concomitantemente otros virus respiratorios como influenza y virus respiratorio sincitial. Sin embargo, este efecto beneficioso durante la pandemia COVID-19 es el responsable hoy en día de una disminución en la inmunidad colectiva contra ellos. La escasa exposición a estos virus respiratorios podría culminar en epidemias virales más graves futuramente, así como un alza en la incidencia de otros virus respiratorios. El papel del sistema inmunológico tiene una implicación importante en esta susceptibilidad inmune sucedida posterior a la pandemia COVID-19. Este sistema es la primera línea de defensa del cuerpo humano mediante el sistema inmune innato y adaptativo. La presente revisión busca analizar la relación entre la susceptibilidad inmunológica a los virus respiratorios y la pandemia COVID-19 mediante la identificación de los factores asociados con el alza de incidencia de virus respiratorios, así como la respuesta del sistema inmunológico ante estos virus.

Palabras clave: Influenza, virus respiratorio sincitial, inmunidad colectiva, coronavirus, inmunodeficiencia.

ABSTRACT

The immunological susceptibility to viral airway infections after the COVID-19 pandemic has been related to the decrease in the spread of these viruses as a result of non-pharmaceutical interventions implemented during the pandemic. Social distancing, confinement, and the use of a mask made it possible to limit the respiratory transmission chain; decreasing SARS-COV-2 and concomitantly other respiratory viruses such as Influenza and Respiratory Syncytial Virus. However, this beneficial effect during the COVID-19 pandemic is currently responsible for a decrease in herd immunity against them. Low exposure to these respiratory viruses could culminate in more serious viral epidemics in the future as well as increased incidence of other respiratory viruses. The

Cómo citar:

Salazar Rodríguez, S., Dozier, N. L., Campos Paredes, M., Van den Boogaard, T., & Vargas Acuña, E. Susceptibilidad inmunológica a las infecciones virales de vía aérea posterior a la pandemia de COVID-19. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.692>

Recibido: 22/May/2023

Aceptado: 16/Nov/2023

Publicado: 14/Dic/2023



role of the immune system has an important implication in this immune susceptibility that occurred after the COVID-19 pandemic. This system plays an essential role in the suppression of viruses because it is the first line of defense of the human body through the innate and adaptive immune system. The present review seeks to establish the relationship between immunological susceptibility to respiratory viruses and the COVID-19 pandemic; by identifying the factors associated with the increased incidence of respiratory viruses; as well as the response of the immune system to these viruses.

Keywords: Influenza, respiratory syncytial virus, herd immunity, coronavirus, immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

El primer caso de COVID-19 se describe a finales de noviembre del 2019, cerca del mercado de Huanan en Wuhan-China. Tras el brote de este nuevo coronavirus se registró una rápida propagación a nivel internacional, con un aumento exponencial del número de casos y muertes por este virus. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el 11 de marzo de 2020 de forma oficial pandemia sanitaria por el SARS-CoV 2 y la enfermedad se denominó COVID -19. Han pasado más de tres años desde el primer caso de infección y aún existen dudas sobre el origen real del SARS-CoV-2. La primera teoría, el origen zoonico, menciona como este virus se transmite al ser humano procedente del murciélago en herradura, familia rhinolophidae. Sin embargo, otros estudios comprobaron una secuencia idéntica de 96,2%, sin llegar al 100% entre el primer genoma de la COVID-19 y CoV del murciélago; además de la carente evidencia del posible intermediario en la transmisión del contagio. La segunda teoría se atribuye a un escape del Laboratorio Nacional de Bioseguridad en el Parque Científico Zhengdian en Wuhan-China (1,2).

Las infecciones respiratorias son las enfermedades más frecuentes a lo largo de la vida del ser humano y se asocian en un 70% a un origen viral. En adultos, la etiología viral prevalente corresponde a virus respiratorios sincitiales, influenza y rinovirus. En su mayoría afectan solamente al tracto respiratorio superior y pueden ser leves y autolimitadas. Por el contrario, alrededor del 5% compromete el tracto respiratorio inferior y son potencialmente graves e incluso requieren de hospitalización. La enfermedad se agrava especialmente en ancianos, pacientes con inmunodeficiencia grave, enfermedad pulmonar subyacente u otras comorbilidades, las cuales resultan en cuadros clínicos que precisan de atención médica (2,3).

Los coronavirus (CoV) causan enfermedades habitualmente del tracto respiratorio superior en humanos, que pueden ir desde el resfriado común hasta formas más graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y síndrome respiratorio agudo severo (SRAS). La COVID-19, en su mayoría, presenta un cuadro clínico muy variado y de forma asintomática o con síntomas desde leves a graves. La sintomatología usual incluye fiebre, tos seca, disnea, mialgia, fatiga, linfógena, pérdida súbita del olfato y/o gusto. Afortunadamente, las infecciones por COVID-19 suelen ser leves en el 80% de los casos. Sin embargo, existe una variabilidad sintomatológica en el 15% de los casos asociada con grupos de riesgo, causado una progresión rápida de neumonía grave, dificultad respiratoria aguda, sepsis, choque séptico, fallo multiorgánico e incluso la muerte (4,5).

La presente revisión busca analizar la relación entre la susceptibilidad inmunológica a los virus respiratorios y la pandemia COVID-19, mediante la identificación de los factores asociados con el alza de incidencia de virus respiratorios; así como la respuesta del sistema inmunológico ante estos virus.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza una revisión bibliográfica mediante la recopilación de los datos sobre la relación de la susceptibilidad inmunológica a las infecciones virales de vía aérea posterior a la pandemia de COVID-19 y los factores influyentes. Se realizó una búsqueda de artículos en bases de datos relacionadas con las ciencias de la salud

como Science, ScienceDirect, SciELO, PubMed, British Medical Journal y Medigraphic, además de libros de texto. Se utilizó para la búsqueda las siguientes palabras claves: inmunológica, pandemia, COVID-19, vías aéreas. En total se recopilaron 145 artículos dentro los cuales se utilizaron AND como operador booleano. Se incluyen los artículos consultados que fueron publicados en el periodo del 2017 - 2023 en los idiomas español e inglés y se excluyeron todas aquellas publicaciones postuladas anteriormente a estas fechas.

El sistema inmunológico

El sistema inmunológico es el principal defensor del cuerpo ante la irrupción de diferentes microorganismos, esta media diversas enfermedades, por lo que es importante entender su estructura y funciones. El cuerpo humano dispone de esta barrera natural para evitar el ingreso de los patógenos. No obstante, si hay una disrupción de la integridad, los microorganismos inician el proceso de multiplicación en los diferentes sistemas. Está organizado en dos elementos, uno adaptativo y otro innato, los cuales funcionan de una forma integrada. El sistema inmunitario innato proporciona una respuesta temprana e inespecífica a los microorganismos. Mientras que el sistema adaptativo brinda respuestas específicas a diferentes moléculas, memoria antigénica y una respuesta diversa a múltiples antígenos (6,7).

El sistema inmune innato es considerado la primera línea de defensa y se cree que es el más antiguo y se puede encontrar en todos los seres multicelulares. En la mayoría de los casos, suele ser suficiente para erradicar los organismos invasores, además cuenta con una variedad de procesos preexistentes que se activan rápidamente y anteceden a las respuestas del sistema adaptativo, que a diferencia del sistema innato, puede tardar días en movilizarse. Hay moléculas de reconocimiento no específicas de patógenos, como los receptores tipo Toll (TLR) y la lectina de unión a manano (MBL), que identifican distintas sustancias provenientes de una variedad de microbios, pero no de las células huésped (6,7,8).

La respuesta inmunitaria también incluye células asesinas naturales (NK), que son una subclase de linfocitos que pueden identificar y eliminar células infectadas por virus específicos, mediante la muerte celular programada (apoptosis). Existe otro grupo significativo adicional de moléculas solubles que forman parte del sistema de defensa inmunitario siendo los interferones, impidiendo la replicación de muchos virus. El interferón gamma es producido por las células NK y ayuda a aumentar la función fagocítica de los macrófagos (6,7,8).

Los componentes como el complemento, hallado en el plasma, son proteínas que guían la lisis y permiten el reconocimiento de las membranas de agresores y no propias. Además, el interferón, las citocinas y células como los macrófagos pueden impactar en las células del sistema adaptativo. El sistema adaptativo generalmente es activado por el sistema innato en casos donde este no logre compensar contra los microbios invasores o si el microbio ha logrado eludir la interacción con este (6,7).

El sistema inmunitario adaptativo es una respuesta diversa que recuerda los encuentros previos con antígenos, lo que permite una respuesta más eficaz en contactos posteriores. Las células efectoras son linfocitos T y B, que se activan cuando se detecta un antígeno. La mayoría de los antígenos son patógenos invasores y la respuesta inmunitaria es efectiva, aunque puede tardar de 7 a 10 días en activarse por completo según los resultados de la búsqueda (6,7).

La activación de linfocitos B y la siguiente respuesta de parte de los anticuerpos son fundamentales en el control de la infección viral. Los anticuerpos son moléculas solubles que reconocen antígenos en la sangre. Tanto los receptores de antígenos de células B como de células T se distribuyen, lo que significa que cada linfocito tiene un receptor de antígeno único. Entonces en la ocasión en la que un antígeno extraño ingresa al cuerpo, ocasionalmente, se halla con un linfocito con un receptor compatible (6,7).

La producción de células T efectoras específicas y especializadas es importante en la respuesta inmune adaptativa, incluyendo células T auxiliares (TH). La producción de células TH1 es común en respuesta a una infección viral. Además, los receptores de antígenos de células B y T difieren en su capacidad de relacionarse

directamente con el antígeno. Los receptores de células B pueden reconocer el antígeno directamente, mientras que los receptores de células T sólo lo reconocen cuando se presenta en la superficie de otra célula (6,7).

La respuesta inmunitaria adaptativa es capaz de recordar encuentros previos con patógenos gracias a la expresión amplia de varios receptores de antígenos extraños en el repertorio de linfocitos. Esto es fundamental para la protección contra enfermedades por vacunación con formas debilitadas del patógeno y para prevenir una reinfección. Por ejemplo, si se expone a un virus de la influenza y se vuelve a encontrar una forma similar, la reacción será más rápida y de mayor magnitud, limitando o previniendo la infección (6,7).

El sistema inmunitario tiene la capacidad de recordar cada antígeno con el que se encuentra, lo que resulta en una respuesta inmunitaria mejorada y más eficiente cuando se encuentra con el mismo antígeno en el futuro. Esta capacidad de memoria se debe a la expansión de linfocitos B y T específicos del antígeno, los cuales permanecen inactivos por muchos años o incluso de por vida. La duración de la memoria inmunológica es variable y depende del tipo de antígeno y del individuo (6).

El sistema inmunológico tiene un protagonismo importante en la susceptibilidad inmunológica contra el aumento de infecciones respiratorias posterior a la pandemia COVID-19. Como se mencionó anteriormente, este sistema es la primera línea de defensa del cuerpo humano, mediante el sistema inmune innato y adaptativo. Estos sistemas cumplen un papel esencial en la supresión de virus. Existe una variabilidad en la protección contra diferentes etiologías virales, ya sea posterior a la exposición o vacunación, en solo unos meses es apreciable una disminución de los anticuerpos contra algunas etiologías virales. En épocas de menor tasa de transmisión se genera un menor índice de inmunización natural, por lo tanto, se crea una alta susceptibilidad futura (6).

Para la mayoría de los virus, la cantidad de infecciones y su gravedad sindrómica está directamente relacionada con la velocidad con que las personas pierden la inmunidad hacia la infección viral, esto quiere decir que mientras más tiempo la población pase sin estar expuesta a estos patógenos, más débiles serán sus sistemas inmunes para combatir la infección, provocando que virus conocidos generen infecciones más graves, todo esto debido a que se interfiere con la circulación usual de los virus. La protección inmunológica de los virus tiene una duración limitada en el cuerpo humano, en el caso de adquirirla de manera serológica después de estar expuesto a el virus o por medio de vacunación, esta disminuye con el paso de algunos meses, lo cual produce que, a largo plazo, la acumulación de personas que perdieron su protección inmunológica y que, a su vez, no han estado a expuestos a los virus puedan generar brotes epidémicos más severos y un aumento significativo para los casos de virus ya conocidos (9).

La respuesta inmunitaria frente a los distintos virus respiratorios es distinta en tiempo o duración con respecto a si esta se obtuvo de manera natural, la principal reacción proviene de la respuesta humoral, específicamente la capacidad para combatir infecciones proviene de los linfocitos B de memoria (memoria humoral) y de los linfocitos TCD4 y TCD8 (memoria celular); sin embargo, ya que la duración de esta memoria es variable, la gravedad de la enfermedad va a depender de la cada persona y de su estado clínico (7,9).

Epidemiología y prevalencia de principales infecciones de vía aérea

Previo al año 2020, durante el periodo preepidémico de la COVID-19, a nivel mundial, eran muy comunes las infecciones de vías aéreas causadas por distintos virus; siendo los más usuales el virus respiratorio sincitial seguido por la influenza A e influenza B. Estos virus son transmitidos por personas enfermas a personas sanas o vulnerables de dos maneras. La primera por vía indirecta al entrar en contacto con superficies contaminadas, ya que los virus pueden sobrevivir varias horas en esas condiciones y la segunda y más común por vía directa o aérea entre persona a persona por medio del sistema respiratorio mediante el acto de toser y estornudar, lo cual expulsa partículas infecciosas al aire contagiando a numerosas personas a pesar de contar con medidas de higiene y campañas de vacunación implementadas contra dicho virus (9,10,11).

En el año 2020 surgió la pandemia del virus SARS-CoV-2 y se implementaron medidas drásticas no farmacológicas para intentar reducir el número de infecciones de este virus respiratorio. Se efectuaron diversas medidas para prevenir el contacto entre personas y así la exposición y dispersión del virus. El confinamiento estricto fue realizado por muchos países con el fin de obtener la mayor cantidad de familias y personas sanas a nivel mundial. También surgió un aumento en la aplicación y ejecución de las normas de higiene y campañas de vacunación para toda la población. Algunas de las medidas de higiene incluyen el lavado de manos extenso, el uso de diversos tipos de mascarillas, el alcohol en gel, la limpieza profunda de superficies y evitar contacto directo con personas enfermas o expuestas (11,12,13).

Todas estas medidas enlistadas previamente lograron efectivamente reducir el número de casos de personas afectadas por el virus SARS-CoV-2. Al interrumpir la cadena de transmisión respiratoria por la colocación de barreras físicas entre la fuente o persona infectada y los individuos vulnerables, la transmisión es limitada y los nuevos casos disminuyen rápidamente. Las medidas no solo lograron disminuir los casos exponenciales de la COVID-19, sino también lograron disminuir marcadamente e incluso erradicar en algunos lugares los casos de los virus respiratorios circulantes más comunes como el virus de la influenza y el virus sincicial respiratorio. Sin embargo, a medida que las guías implementadas para reducir drásticamente los casos del virus SARS-CoV-2 fueron aliviadas volvieron a surgir casos de influenza y el virus respiratorio sincicial de un manera exponencial y aumentada en comparación al periodo pre pandémico (13,14).

Impacto de la pandemia de COVID-19 en las infecciones de vía aérea

Entre los años 2020 y 2022 se dio una disminución en las infecciones de vía aérea a nivel mundial. Diversos países como Australia tuvieron reportes donde solo un 0.88% de la población se infectó por influenza, otros países que frecuentan tener altos índices de infecciones por virus respiratorios como los son Corea, Taiwán, Japón y USA también tuvieron una disminución jamás antes vista en los contagios por agentes respiratorios. Seguidamente entre los años 2022 y 2023 donde se eliminaron las medidas sanitarias se inició nuevamente el alza de los casos, sin embargo, el alza de estos casos fue exponencial. (14,15).

Los reportes de enfermedades respiratorias por agentes como lo son la influenza, el virus respiratorio sincicial y otras variantes de COVID principalmente la ómicron llevaron al colapso diversos centros de salud en diferentes países debido al alza en casos. El alza exponencial de casos se vio asociada también con la deficiencia en las medidas preventivas utilizadas en las oleadas de agentes respiratorios ya que se registró que a nivel mundial los principales agentes etiológicos causantes de enfermedades respiratorias ya no se presentaban en las mismas temporadas del año como solían hacerlo previo a la pandemia por COVID-19 por lo que las medidas preventivas ya no son eficientes ya que al desconocer en qué temporada del año se presentarán los virus no se pueden iniciar campañas de vacunación u otras medidas preventivas previamente utilizadas. (14,15).

Al respecto cabe preguntarse ¿realmente a qué se debe esta alza en los casos? ¿Repercutió el COVID-19 sobre los virus respiratorios o realmente fue la pandemia? Con el pasar de la pandemia se puede confirmar que la COVID-19 no repercutió directamente sobre la prevalencia, la epidemiología o la afectación sintomatológica de la infección viral, sin embargo, la pandemia como tal si generó una fuerte repercusión. Durante la pandemia por COVID-19 se requirió tomar medidas extremas para poder controlar y llegar a erradicar esta sin embargo, actualmente estas medidas son las que están repercutiendo directamente sobre las infecciones por virus respiratorios debido a que en el tiempo donde la población fue aislada, donde se utilizaban mascarillas, medidas de higiene extremas entre otras medidas sanitarias que se llevaron a cabo las personas estaban a la vez evitando contagiarse de otros agentes sin ser conscientes de ello, por lo que se perdió con el pasar del tiempo la memoria inmunológica que protegía a cada persona contra estos agentes (14,15).

CONCLUSIÓN

Se concluye que la pandemia ocasionada por COVID-19 repercutió directamente sobre el comportamiento, agresividad y morbilidad de los virus respiratorios, principalmente el virus respiratorio sincitial y la influenza. Estos comportamientos se ven directamente relacionados con la eficiencia con la cual el sistema inmune ataca estos agentes, ya que al estar tanto tiempo sin contacto con dichos agentes se pierde o disminuye la memoria inmunológica, lo cual genera una alta susceptibilidad a futuro. Esto se da debido a que el sistema inmunitario, en solo unos meses, disminuye la cantidad de anticuerpos contra algunas etiologías virales. La disminución de la cantidad de anticuerpos contra diversas etiologías virales, con el pasar del tiempo, requiere que en los tiempos post contagio se concientice a la población y se explique la importancia de aplicarse las vacunas necesarias.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Paho.org. [citado el 24 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
2. Zapatero Gaviria A, Barba Martin R. ¿Qué sabemos del origen del COVID-19 tres años después? Rev Clin Esp [Internet]. 2023;223(4):240-3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256523000528>
3. Chirinos-Saire Y, Reyna-García R, Aguilar-Huauya E, Santillán-Salas C. Virus respiratorios y características clínico-epidemiológicas en los episodios de infección respiratoria aguda. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2021 [citado el 18 de agosto de 2023];38(1):101-7. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmpesp/2021.v38n1/101-107/es/>
4. Ramón M, Abreu P, Jesús J, Tejeda G, Alejandro R, Guach D. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [citado el 24 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revhabciemed/hcm-2020/hcm202e.pdf>
5. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Rev Clin Esp [Internet]. 2021;221(1):55-61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256520300928>
6. Helbert M. Immunology for Medical Students. Elsevier;2016.
7. Toche P. Visión panorámica del sistema inmune [Internet]. Elsevier. 2012 [citado 17 mayo 2023]. 23 (4): 446-457 Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70335-8](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70335-8)
8. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. Rev Med Virol [Internet]. 2020;30(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2107>

9. Yazdanpanah F, Hamblin MR, Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? [Internet]. Life Sciences. Elsevier BV; 2020.1: 117900. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117900>
10. Bermúdez Barrezueta L, Gutiérrez Zamorano M, López-Casillas P, Brezmes-Raposo M, Sanz Fernández I, Pino Vázquez MdA. Influencia de la pandemia COVID-19 sobre la epidemiología de la bronquiolitis aguda. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2023 Jun;41(6):348-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8692059/>
11. Wang, C., et al. Airborne transmission of respiratory viruses. Science. [Internet] 2021 [consultado el 5/4/2023]; 373 (6558): 12. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.abd9149>
12. Groves, H., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: A population-based study. ScienceDirect. [Internet] 2021 [consultado el 5/4/2023]; 1 (100015): 9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100015>
13. Hilbold E, Bär C, Thum T. COVID-19: Insights into long-term manifestations and lockdown impacts. J Sport Health Sci. 2023;12(4):438-463. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jshs.2023.02.006>
14. Sanz, I., Tamames, S., Castrodeza, J., Eiros, J., Lejarazu, R. Social Distancing, Lockdown and the Wide Use of Mask; A Magic Solution or a Double-Edged Sword for Respiratory Viruses Epidemiology? Vaccines [Internet] 2021;9(6):595. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9060595>
15. Saint-Pierre Contreras G, Muñoz Gomez G, Silva Ojeda F. En búsqueda de otros virus respiratorios durante la pandemia COVID-19 [Internet]. Vol. 221, Revista Clínica Española. Elsevier BV; 2021: 247-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.10.002>

Revisión bibliográfica: impacto del metilfenidato en estudiantes de medicina.

Bibliographic review: impact of methylphenidate in medical students.

Mariby Joseph¹, María Fernanda Maroto Díaz², Angélica Dayanna Rodríguez Luna³, Ricardo Salas Acon⁴, Jhon Alejandro Suescun⁵

1, 2, 3, 4 y 5 Bachiller en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Mariby Joseph mariby.joseph@gmail.com

RESUMEN

El metilfenidato es un fármaco estimulante del sistema nervioso central de la familia de las anfetaminas. Este fármaco es muy utilizado entre los estudiantes de medicina para mejorar su rendimiento académico. Lo que hace importante estudiar los efectos secundarios que puede tener sobre las personas que lo utilizan sin una indicación médica. El objetivo de esta revisión es describir el uso del metilfenidato en los estudiantes de medicina, así como sus efectos sobre el rendimiento académico y las consecuencias adversas de su uso. Para esto se realizó una revisión de la literatura en distintas bases de datos, y se observó que los estudiantes de medicina son los mayores consumidores del metilfenidato entre los estudiantes de todas las carreras de las ciencias de la salud. La mayoría los utiliza sin una prescripción médica hecha para ellos, a pesar de los múltiples efectos adversos que este tiene como la adicción, somnolencia, fatiga, agitación, dificultad para concentrarse, hambre, etc. Por lo anterior, es importante trabajar en métodos de prevención para su uso off-label. Y en formas saludables para manejar el estrés y la carga académica en esta población.

Palabras clave: Metilfenidato, estudiantes de medicina, rendimiento académico.

ABSTRACT

Methylphenidate is a central nervous system stimulant drug from the amphetamine family. This drug is widely used among medical students to improve their academic performance. What makes it important to study the secondary effects that this drug can have on people who use it without a medical indication. The objective of this review is to describe the use of methylphenidate in medical students, as well as its effects on academic performance and the adverse effects of its use. For this, a review of the literature was carried out in different databases. In which it was observed that medical students are the largest consumers of methylphenidate among students of all health sciences careers. And the majority of students use them without a medical prescription made for them despite the multiple adverse effects that it has such as addiction, drowsiness, fatigue, agitation, difficulty concentrating, hunger, etc. Therefore, it is important to work on prevention methods for off-label use. And in healthy ways to manage stress and academic load in this population.

Cómo citar:

Joseph, M., Maroto Díaz, M. F., Rodríguez Luna, A. D., Salas Acon, R., & Suescun, J. A. Revisión bibliográfica: Impacto del metilfenidato en estudiantes de medicina. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciasalud.v7i4.693>

Recibido: 22/May/2023

Aceptado: 22/Nov/2023

Publicado: 14/Dic/2023



Keywords: Methylphenidate, medical students, academic performance.

INTRODUCCIÓN

El metilfenidato es un derivado directo de la anfetamina, por lo cual tiene una función parecida a la psicoestimulante. Este funciona como un simpaticomimético y provoca un incremento en la actividad motora y la alerta y disminuye el cansancio. Está indicado para el déficit de atención con hiperactividad después de una historia clínica y examen físico completo del paciente y según los criterios del DSM-5. Sin embargo, se cree que, en dosis bajas, estos pueden ser utilizados para mejorar distintos procesos conductuales y cognitivos. En Costa Rica se encuentra el metilfenidato en distintas presentaciones farmacéuticas y se utiliza en niños desde los 6 años de edad, adolescentes y adultos. En niños se recomienda empezar con una dosis de comprimidos de 5 mg una o dos veces al día, con incrementos semanales de 5 a 10 mg, pero sin superar una dosis diaria de 60 mg. En adultos se indica una dosis media de comprimidos de 20 a 13 mg administrados en 2 o 3 tomas [1]. El uso crónico del medicamento puede causar una tolerancia y dependencia psíquica en los pacientes con un posible trastorno conductual, por lo cual se requiere una supervisión médica durante la suspensión del tratamiento, ya que este puede causar una depresión severa. Este medicamento no se debería tomar en el embarazo ni durante la lactancia. Tampoco se debe utilizar en combinación con alcohol ya que puede exacerbar sus efectos adversos [1,2].

Los estudiantes universitarios están sometidos a un alto nivel de estrés debido a su demandante carga académica. Cuando hablamos específicamente de los estudiantes de medicina, la carga académica tiende a ser más demandante debido a que es una carrera con muchos créditos, lo cual los lleva a largas horas de estudio, falta de sueño, ansiedad y depresión [2]. Múltiples estudios han demostrado que los estudiantes de medicina son propensos a padecer de somnolencia diurna, ansiedad y depresión. Las causas más comunes de esto son el bajo rendimiento académico, problemas financieros, carga académica muy demandante y competencia entre los estudiantes. Estas afecciones suelen verse más en los estudiantes de primer año, pero se observan durante toda la carrera. Estas situaciones provocan un alto nivel de estrés a los estudiantes, razón por la cual suelen consumir alcohol o drogas o someterse a intensas sesiones de estudio en las que no suelen dormir para tratar de tener un buen rendimiento académico. Incluso tienden a buscar medicamentos como el metilfenidato para ayudarlos a mejorar su desempeño cognitivo [3,4]. El objetivo de este trabajo es describir el uso de metilfenidato en estudiantes de medicina y sus efectos.

Metodología

Se realizó una revisión de la literatura para la búsqueda de artículos referentes al tema, utilizando palabras claves como "anfetaminas, estudiantes, efectos, adicción" en diferentes bases de datos como Google académico, Scielo y EBSCO, tanto en español como en inglés. Entre los criterios de inclusión están: ser artículos publicados del 2010 al 2023 y referentes al uso de metilfenidato en estudiantes de medicina de todos los semestres y edades, sobre personas que usan el metilfenidato con y sin prescripción médica. Se excluyeron todos los artículos antes del 2009 y que fueron realizados en otras poblaciones distintas a estudiantes de medicina.

Usos del metilfenidato

El metilfenidato es un fármaco de la familia de las anfetaminas que tiene la función de estimulante del sistema nervioso central. Las indicaciones del metilfenidato como tratamiento supervisado, enfoca su uso como estimulantes para intervenir en los mecanismos de conductas como tratamiento de primera línea para los trastornos de conducta en niños mayores de seis años y adolescentes. Es de gran importancia que se dé un control detallado de este medicamento y se medique bajo receta médica exclusivamente [5].

El diagnóstico en el que se basa el requerimiento del uso de fármacos estimulantes como lo es el metilfenidato, se realiza en edad preescolar, donde se toman en cuenta ciertos síntomas característicos que hacen referencia

a un cuadro de déficit atencional o hiperactividad, acorde a lo dictado por el Manual DSM-5 de desórdenes psiquiátricos, en el cual se establece que debe estar la presencia de estos síntomas que proporcionen un sentido de alarma para evaluar la necesidad de un tratamiento farmacológico, así como también una terapia asistida [6].

No se descarta el uso de metilfenidato para estudiantes adolescentes, así como universitarios que puedan necesitar ayuda de carácter cognitivo y como tratamiento a un trastorno de atención asociado; más aún, la población estudiantil que lo necesita realmente, atiende a la consulta de un especialista que monitorea su uso adecuado y titula las dosis del fármaco según su necesidad [5].

Tampoco se puede descartar una comunidad estudiantil que llega a utilizar este fármaco de manera "off label" que en realidad justifique su necesidad, con la justificante de ayudar a su desempeño académico y mejorar su atención a la hora de estudiar. La problemática inicial es que se idealiza el uso del metilfenidato como una herramienta mágica que va a hacer milagros en el rendimiento académico, lo cual genera una dependencia hacia el fármaco [5].

Estudiantes de medicina y su relación con el metilfenidato

Es importante siempre tener una óptica epidemiológica en la medicina por lo que no se puede olvidar que los estudiantes de medicina son una población de riesgo en este ámbito del uso de metilfenidato. Según la revisión bibliográfica realizada se pudo observar que los estudiantes de medicina tienen una alta ingesta de fármacos como metilfenidato, anfetaminas y otros estimulantes. Esta práctica es inconsciente de los efectos adversos y posible adicción que pueden generar estos fármacos en aras de obtener un buen rendimiento académico [7].

En Latinoamérica se ha reportado un uso de metilfenidato predominante en los estudiantes de medicina de quinto y sexto año versus los estudiantes de otros semestres. De la población que lo consume aproximadamente mitad ha admitido el uso diario o de varias veces por semana. En el estudio "Patrones de un uso no médico de metilfenidato en estudiantes de 5to y 6to año de una escuela de medicina en Brasil", se documentó que el uso no médico de metilfenidato podría contribuir con el uso de otras sustancias como el alcohol u otras drogas inclusive [8].

La gran mayoría de los estudiantes que utilizaron metilfenidato sin razón médica admitieron haber empezado su uso en la universidad. Debido a los efectos estimulantes de capacidad cognitiva, se puede decir que esto refuerza el punto de que los estudiantes de medicina son población de riesgo para el uso de metilfenidato por la alta carga académica de la carrera; incluso ello los induce a utilizar en conjunto o por separado otras sustancias como el alcohol, por ejemplo [8].

Si bien no se ha podido determinar en su totalidad si la efectividad del fármaco puede brindar efectos productivos con su uso no prescrito, sí se puede afirmar que es una puerta de entrada a que se genere una cierta dependencia y tolerancia al metilfenidato, lo cual podría generar la búsqueda de otras sustancias que mezcladas con el metilfenidato, pretendan lograr un estímulo aún mayor. Se requieren de más estudios a profundidad para poder obtener respuestas más certeras y concisas para demostrar si hay una efectividad en el uso no médico de este fármaco [7,8].

Efectos adversos relacionados con el uso off-label

Se entiende por off-label el uso de un medicamento fuera de las indicaciones para el que fue aprobado. La aprobación para la comercialización depende de las agencias reguladoras de medicamentos [9].

Esta forma de uso podría asemejarse al que se hace cuando están contraindicados. De hecho, algunos autores plantean que esta forma de uso es parte de la definición, sin embargo, hay una clara diferencia con

el concepto más clásico de uso fuera de prospecto, y es que generalmente las contraindicaciones se basan en evidencias que sustentan su no uso, explicitado en la ficha técnica [9,10].

En la ficha técnica de cualquier medicamento existe un apartado destinado a las contraindicaciones de uso; o lo que es lo mismo, los usos para los que este medicamento está desaprobado. No se debe confundir contraindicaciones con los usos no aprobados y es conveniente, principalmente para la vertiente asistencial, saber diferenciarlos. La ficha técnica incluye aquellas características para las que el laboratorio fabricante desarrolló el fármaco; el resto de los usos, a no ser que aparezcan en el apartado de contraindicaciones, se deben valorar como usos no revisados [9,10].

Los principales motivos para el uso de metilfenidato en esta población se dirigen a mejorar el rendimiento académico, especialmente en estudiantes de medicina, y para fines recreativos. También existen casos en los que el metilfenidato es utilizado como droga de abuso, lo cual produce adicción. Por estos motivos, es importante que, quienes prescriben este fármaco, estén atentos a posibles situaciones de uso indebido del medicamento e informen a sus pacientes sobre los posibles usos indebidos [11,12].

El metilfenidato, como se mencionó anteriormente, es un fármaco que estimula el sistema nervioso central y provoca la aceleración del funcionamiento mental. Los psicoestimulantes como este fármaco tienen un mecanismo de acción cuya función es inhibir los transportadores de noradrenalina y dopamina, por lo cual provoca un aumento en la liberación y acumulación de estos transmisores en partes específicas del cerebro. Es importante mencionar que el mecanismo de acción del metilfenidato aún no se ha determinado por completo en el cuerpo humano. La dopamina es un neurotransmisor relacionado con la dependencia, así como la noradrenalina vinculada con el control de la adicción. Ese psicotrópico tiene el poder de cambiar el comportamiento, el estado de ánimo y la cognición [11].

Asimismo, se debe considerar que hay un amplio número de consumidores que utilizan este fármaco de manera no prescrita sin conocer los efectos secundarios a corto y a largo plazo, por lo que se debe enfatizar la importancia de regular su acceso y educando a los pacientes sobre los efectos adversos que puede llegar a padecer [12].

Como factores adversos del uso inapropiado de esta sustancia y adicción se citan múltiples síntomas como fatiga crónica, somnolencia profunda o agitación, dificultad para concentrarse, hambre o por el contrario pérdida de apetito, letargo, irritabilidad y temblores. Existen casos descritos de consumidores que presentan abstinencia psíquica que puede ocasionar ansiedad, depresión, sensación de vacío, pensamientos paranoides y delirios. Cada usuario puede presentar diversos síntomas y variará la intensidad de estos entre leves o más intensos, lo cual provoca crisis psicóticas [11,12].

Este fármaco psicoestimulante permite el desarrollo de la adicción debido que activan la vía dopaminérgica mesolímbica, como resultado de su mecanismo de acción se considera que el clorhidrato de metilfenidato mejora el rendimiento cognitivo, por lo que es consumido indiscriminadamente por estudiantes de medicina que buscan una mejora cognitiva, mayor estado de alerta y un mejor desempeño en actividades cotidianas [11,12].

El uso indiscriminado provoca efectos adversos no deseados tanto a largo como a corto plazo, entre ellos se puede presentar cefalea, xerostomía, insomnio, mareos, diarrea, taquicardia, temblores, manos sudorosas, dolor abdominal, adicción, depresión, acidez, tensión muscular. En definitiva, este tipo de fármaco, con un inadecuado uso, provocará dependencia y diversos trastornos neuropsiquiátricos, además de riesgos cardiovasculares [11,12].

En relación con los efectos cardíacos, estos pueden ser arritmias, taquicardia, hipertensión, agitación, cefalea, entre otros. La presión arterial se puede ver alterada debido al efecto negativo inhibitorio de las monoamino

oxidasa, ya que es un agente vasopresor; asimismo, su efecto negativo sobre algunos antiepilépticos y anticoagulantes cumarínicos, como la Warfarina, genera inhibición del metabolismo de estos fármacos [12].

Prevalencia con incidencia

En un estudio realizado por el Ministerio de Salud de Colombia se pudo observar que los estudiantes de Medicina son los más grandes consumidores del metilfenidato entre los estudiantes universitarios. En cuanto a la incidencia de su uso se pudo observar en un estudio cuantitativo realizado en Paraguay, por medio de una encuesta, que un 45% de los estudiantes de medicina utilizan este medicamento y solo un 12% tienen prescripción médica, el 33% restante lo utilizan de forma indiscriminada, siendo más alto su uso en los primeros 2 años de la carrera con el fin de mejorar el rendimiento académico y compensar la falta de sueño [13].

En cuanto a la prevalencia del uso de metilfenidato en la población tanto europea, norteamericana y sudamericana es de un 8%. Siendo mayor su uso en los universitarios, hasta de un 35%, sobre todo en la carrera de medicina. Se ha visto una prevalencia del uso de estimulantes de un 15 a 83% de los estudiantes de medicina. También se puede observar que solo un 24,3% utiliza el medicamento bajo un diagnóstico y receta médica y el resto los obtuvo de amigos, familiares o comprándolos con conocidos [14].

En una entrevista realizada a estudiantes que los utilizan sin prescripción médica se pudo ver que los estudiantes universitarios sí consideran que esto mejora su rendimiento académico. Se pudo comprobar en un estudio en animales que en dosis de 1,0 a 2,0 el metilfenidato puede lograr una mejora en el rendimiento a la hora de realizar cualquier tarea, pero en dosis más altas este puede incluso empeorar el desempeño a la hora de realizar alguna tarea. A pesar de esto se pudo observar que los estudiantes de medicina aumentan su dosis con el tiempo para lograr el mismo resultado que lograban antes con dosis menores [13,15].

CONCLUSIÓN

En múltiples estudios se pudo observar un mayor uso del metilfenidato entre los estudiantes de medicina en comparación con otras ciencias de la salud, con el objetivo de mejorar su rendimiento académico, a pesar de los efectos adversos que este puede tener en ellos. Se pudo observar una mejora en el desempeño de la realización de tarea con dosis bajas del fármaco. Incluso los estudiantes afirman una mejora en el rendimiento académico posterior al uso del fármaco, pero esta mejora no es suficiente para justificar su uso en los estudiantes de medicina. Más bien su uso puede provocar que se genere tolerancia y dependencia, lo cual hace que los estudiantes aumenten la dosis o empiecen a mezclar sustancias psicoestimulantes para lograr el efecto deseado. Por lo cual creemos que es importante trabajar en métodos de concientización y prevención del uso de este fármaco en estos estudiantes.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud Costa Rica. Metilfenidato. Costa Rica; 2019. pp. 1-5.
2. Fouilloux MC, Barragán PV, Ortiz LS, et al. Síntomas depresivos y rendimiento escolar en estudiantes de Medicina. Salud Mental. [internet]. 2013 [citado el 28 de abril de 2023]; 36(1): 59-65. Disponible

en: Síntomas depresivos y rendimiento escolar en estudiantes de ...scielo.org.mxhttp://www.scielo.org.mx › scielo › pid=S0185-33252...

3. Machado-Duque Manuel Enrique, Echeverri Chabur Jorge Enrique, Machado-Alba Jorge Enrique. Somnolencia diurna excesiva, mala calidad del sueño y bajo rendimiento académico en estudiantes de Medicina. *rev.colomb.psiquiatr.* [Internet]. 2015 Julio [citado 28 de abril de 2023]; 44(3): 137-142. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502015000300003&lng=en
4. Monteiro, B. M. D. M., Oliveira, K. M. D., Rodrigues, L. D. A., Fernandes, T. F., Silva, J. B. M., Viana, N. A. O., ... & Guimarães, D. A. El metilfenidato y la mejora cognitiva en los universitarios: un estudio de revisión sistemática. *SMAD. Revista eletrônica saúde mental álcool e drogas.* [internet]. 2017 [citado 2023 Apr 28]; 13(4): 232-242. Disponible en: http://pepsic.bvsalud.org/pdf/smad/v13n4/en_08.pdf
5. Krull K., Chan E. Pharmacology of drugs used to treat attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *UpToDate* [Internet] 2023. [24 abril 2023]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.bibliotecaucimed.remotexs.co/contents/pharmacology-of-drugs-used-to-treat-attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents?search=Pharmacology%20of%20drugs%20used%20to%20treat%20attention%20deficit%20hyperactivity%20disorder%20in%20children%20and%20adolescents.&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate-com.bibliotecaucimed.remotexs.co/contents/pharmacology-of-drugs-used-to-treat-attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents?search=Pharmacology%20of%20drugs%20used%20to%20treat%20attention%20deficit%20hyperactivity%20disorder%20in%20children%20and%20adolescents.&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1)
6. Krull K., Chan E. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Clinical features and diagnosis. *UpToDate* [Internet] 2023. [24 abril 2023]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.bibliotecaucimed.remotexs.co/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-clinical-features-and-diagnosis?search=add%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=2-150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate-com.bibliotecaucimed.remotexs.co/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-clinical-features-and-diagnosis?search=add%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=2-150&usage_type=default&display_rank=2)
7. Muñoz V. Sonia, Riveros Q. Natalia, Ruiz P. Sergio. Estimulantes de tipo anfetamínico en Estudiantes de Medicina Latinoamericanos. Una revisión. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* [Internet]. 2022 Dic [citado 2023 Nov 22]; 60(4): 479-489. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272022000400479&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272022000400479>.
8. Silveira R da R, Lejderman B, Ferreira PEMS, Rocha GMP da. Patterns of non-medical use of methylphenidate among 5th and 6th year students in a medical school in southern Brazil. *Trends Psychiatry Psychother* [Internet]. 2014;36(2):101-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/2237-6089-2013-0065>
9. González Vázquez Carmen, López Guzmán José. Off-label Use: terms and Concepts. *Index Enferm* [Internet]. 2017 Dic [citado 2023 Mayo 01]; 26(4): 292-294. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962017000300013&lng=es
10. Grant Gómez Ksenia Caridad, Ortiz Sánchez Yurisnel, Saumell del Castillo Lucy Lilian. Medicamentos off-label: de la terminología a la práctica. *Multimed* [Internet]. 2019 Ago [citado 2023 Mayo 01]; 23(4): 854-871. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182019000400854&lng=es.
11. Machado LAO, da Silva AL, Kuhn FT. Analisis de los efectos adversos del uso no indicado en la etiqueta de metilfenidato por estudiantes para la mejora cognitiva: una revision integradora. *Rev de Saúde* 2022;13(2),22-25

12. Quintanilla Calvi JP, Escobar Cornejo GS. Metilfenidato: Propiedades, aplicaciones y controversias. psicología [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 22 de abril de 2023];12(1):189-203. Disponible en: <https://revistas.ucsp.edu.pe/index.php/psicologia/article/view/1479>
13. Ramos Franco Netto Raphael Oliveira, de Almeida-Rodrigues Franco Netto Juliana, Zacarias-da Silva Junior Normando, Silva Sandra, Ferreira-Aguero Marcos Arturo, Coronel-de Bobadilla Balbina et al. Incidencia del uso no prescrito del Metilfenidato entre Estudiantes de Medicina. Rev. Inst. Med. Trop. [Internet]. 2018 Junio [citado 14 de marzo de 2023]; 13(1): 17-23. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1996-36962018000100017&Ing=en.
14. Acosta, D. L., Fair, C. N., Gonzalez, C. M., Iglesias, M., Maldonado, N., Schenkman, N., Valle, S. M., Velez, J. L., & Mejia, L. Nonmedical use of d-Amphetamines and Methylphenidate in Medical Students. Puerto Rico health sciences journal, 38(3)185-188. [internet]. 2019 [citado 28 de abril de 2023]. Disponible en: PRHSJ: Puerto Rico Health Sciences Journalupr.edu<https://prhsj.rcm.upr.edu> › article › download
15. Carmack, S. A., Howell, K. K., Rasaei, K., Reas, E. T., & Anagnostaras, S. G. Animal model of methylphenidate's long-term memory-enhancing effects. Learning & Memory. [internet]. 2014 [citado 1 de mayo de 2023]; 21(2), 82-89. Disponible en: <https://learnmem.cshlp.org/content/21/2/82.short>

Tamizaje para cáncer de pulmón: tipos y evidencia.

Lung cancer screening: Types and evidence.

Rodrigo Zumbado Morales¹, André Fournier Castellot², Sebastián Pérez de la Cuesta³, Ivanovich Sánchez Rodríguez⁴

1, 2, 3 y 4 Bachiller en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Rodrigo Zumbado Morales rzumbadomoraes@gmail.com

RESUMEN

El segundo cáncer con mayor incidencia y la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial es el cáncer de pulmón. Esto representa un problema para la salud pública de los países con población en riesgo de desarrollar este cáncer. El eje principal para disminuir la mortalidad por este cáncer es la detección temprana de esta patología. Para alcanzar este objetivo se han estudiado exámenes de imágenes como la radiografía de tórax y la tomografía computarizada de bajas dosis. Esta última es la que ha presentado mayor evidencia en la disminución de la mortalidad y con mayores beneficios que riesgos sobre la población de riesgo. También se está en investigación biomarcadores sanguíneos como método de tamizaje contra el cáncer de pulmón. A pesar de existir evidencia sobre métodos de tamizaje, existen múltiples adversidades que pueden limitar el acceso al tamizaje. Estas adversidades son un problema importante en la lucha contra este cáncer y no deben ser menospreciadas.

Palabras clave: Cáncer de pulmón, Tamizaje, tomografía computarizada de bajas dosis.

ABSTRACT

The second cancer with the highest incidence and the leading cause of cancer death worldwide is lung cancer. This represents a public health issue in countries with populations at risk of developing this cancer. The main axis to reduce mortality from this cancer is the early detection of this pathology. To achieve this goal, imaging tests such as chest radiography and low dose computed tomography have been studied. The computer tomography is the one that has presented the greatest evidence in reducing mortality and with greater benefits than risks in the population at risk. Blood biomarkers are also being investigated as a method of screening against lung cancer. Despite the existence of evidence on screening methods, there are multiple adversities that can limit access to screening. These adversities are a major problem in the fight against this cancer and should not be underestimated.

Cómo citar:

Zumbado-Morales, R., Fournier Castellot, A., Pérez de la Cuesta, S., & Sánchez Rodríguez, I. Tamizaje para cáncer de pulmón: tipos y evidencia. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.694>

Recibido: 22/May/2023

Aceptado: 04/Dic/2023

Publicado: 14/Dic/2023



Keywords: Lung Cancer, Screening, low dose computerized tomography.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el segundo cáncer con mayor incidencia y es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial [1]. Para el 2020 se reportó una incidencia de 14.3% y una mortalidad del 21,5% en el sexo masculino. En el sexo femenino se reportó una incidencia y mortalidad de 8,4% y 13.7% respectivamente. Siendo así el cáncer de pulmón el de mayor incidencia y mortalidad individual en el sexo masculino, y el tercero y primero de incidencia y mortalidad en el sexo femenino [1]. La detección temprana y, por lo tanto, un tratamiento temprano, es el principal pilar para la reducción de la mortalidad de este cáncer [2].

Para realizar un tratamiento temprano del cáncer, se emplean los métodos de tamizaje que consisten en la búsqueda activa de esta patología para poder realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad en la población de riesgo. A lo largo de las décadas se han estudiado distintos métodos de tamizaje de cáncer de pulmón, como estudios de imagen (radiografía de tórax y tomografía axial computarizada) [3,4] y biomarcadores sanguíneos [5]. La reducción de la mortalidad varía según el método de tamizaje que se emplee, por lo que conocer la herramienta con mayor costo-beneficio es de vital importancia para los sistemas de salud.

Por lo tanto, el objetivo de la presente revisión bibliográfica es identificar los principales métodos de tamizaje de cáncer de pulmón, comparar las guías internacionales sobre el tamizaje, beneficios y adversidades del tamizaje y el impacto del tamizaje sobre la mortalidad por cáncer de pulmón con el fin de actualizar a la comunidad científica y a los tomadores de decisiones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scielo y Google con las palabras clave “Cáncer”, “Pulmón” y “Tamizaje” en el idioma español e inglés. Se excluyeron todos aquellos que no tuvieran un apartado de resumen, solo tuviesen 1 autor, que tuviese una antigüedad mayor a 10 años, artículos de revisión, reportes de caso o editoriales. Se seleccionaron 25 artículos más relevantes al tema.

Tipos de tamizaje

El pilar fundamental para disminuir la mortalidad por cáncer de pulmón es el diagnóstico temprano de la enfermedad [6]. Para poder realizar un diagnóstico prematuro se han implementado exámenes de imagen para tamizar a la población de riesgo (Ver Tabla 1) como la radiografía de tórax [3] y la tomografía axial computarizada de bajas dosis (LDCT, por sus siglas en inglés) [4].

Tabla 1. Factores de riesgo para cáncer de pulmón [7].

Población de riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • Historia de fumado • Exposición al radón • Exposición ocupacional • Historia de cáncer • Familiar de primer grado con historia de cáncer de pulmón • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o fibrosis pulmonar • Fumador pasivo • ≥ 50 años • Fumado de ≥20 paquetes-año

Múltiples estudios han comparado ambos métodos dejando en evidencia que el LDCT es el examen de elección para el tamizaje de la población de riesgo [3,4]. Esta evidencia es en la que se sustenta la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para elaborar sus recomendaciones [7]. La NCCN recomienda con un nivel de evidencia de categoría 1 el uso de LDCT en los pacientes de alto riesgo con una edad mayor a los 50 años y con historia de fumado mayor o igual a 20 paquetes-año. Además, sugiere que en estos pacientes la decisión de realizar la tomografía debe ser tomado en conjunto con el paciente discutiendo los beneficios y los riesgos [7,8].

La NCCN no recomienda el tamizaje en aquellas personas con síntomas de cáncer de pulmón, antecedente de cáncer de pulmón y en los que por su estado funcional y/o comorbilidades no permitirían el tratamiento curativo del cáncer [7].

Estas recomendaciones varían mínimamente con las recomendaciones que brinda la Sociedad Americana del Cáncer para el tamizaje del cáncer de pulmón [9]. Esta guía del 2018 recomienda el tamizaje igualmente con LDCT en fumadores (o exfumadores que lo dejaron hace menos de 15 años) entre los 55 y 74 años, con relativa buena salud, con historia de consumo de 30 paquetes-año o más y que tengan acceso a centros de alta calidad para el tratamiento y tamizaje [9].

Esta guía excluye del tamizaje a las personas con implantes metálicos o dispositivos en el tórax o espalda. Además, hace énfasis en el uso de programas de cese de fumado en las personas activas previo a su tamizaje [9].

A pesar de que el tamizaje con LDCT ha demostrado disminuir la mortalidad por cáncer de pulmón, se ha evidenciado la necesidad de mejorar la precisión diagnóstica para disminuir los falsos positivos. Para esto se han estudiado biomarcadores sanguíneos como el EarlyCDT-lung, micro-RNA (MSC) y el miR-test [5].

El EarlyCDT-lung es un examen sanguíneo basado en los principios del ELISA que evalúa 7 autoanticuerpos asociados a tumor: p53, NY-ESO-1, CAGE, GBU4-5, SOX2, HuD y MAGE [5]. El miR-test es un examen que evalúa 13 miRNAs en el suero sanguíneo. Por último, el examen basado en miRNA (MSC) es una prueba en el plasma sanguíneo que categoriza a los pacientes según su riesgo: bajo, intermedio o alto [5]. Chu et al.

evaluaron en una revisión sistemática estos 3 métodos, evidenciando que las 3 modalidades tienen resultados prometedores y que tienen potencial para estratificar el riesgo de los pacientes y así poder optimizar el LDCT [5]. Sin embargo, es un área que se encuentra en investigación y estudios más grandes y con mayor seguimiento son necesarios para evidenciar su verdadera utilidad [5].

Beneficios del tamizaje

Actualmente son pocos los países que implementan este tipo de tamizaje, sin embargo, los datos obtenidos sobre el beneficio que este brinda en múltiples aspectos son innegables. Existen diversos métodos de tamizaje de cáncer de pulmón, como se comentó previamente, pero el que más evidencia posee es el uso de la tomografía axial computarizada a dosis bajas [10]. Por lo tanto, los beneficios que se discutirán están enfocados en el uso de LDCT.

Se ha visto que la capacidad de detectar cáncer pulmonar tempranamente es significativa y esto favorece a que exista una reducción sustancial de la mortalidad por esta patología. Al ser captada de manera oportuna, la posibilidad de efectividad en el tratamiento ofrecido al paciente, según el estadiaje de neoplasia pulmonar que presente, puede ser elevada [11].

La detección temprana de la enfermedad conlleva a que el tratamiento sea menos costoso [12]. Por lo tanto, a pesar de que la tomografía no es un examen de costo bajo, si este se aplica a las personas con alto riesgo de padecer cáncer pulmonar se podrían ver resultados económicos favorables a la hora de tratar esta enfermedad [12, 13].

La calidad de imagen que otorga el LDCT es superior a la de una radiografía de tórax convencional. Esto favorece a que la calidad y capacidad de detectar el cáncer pulmonar sea mayor [14]. Hoy en día existen tomógrafos que emiten bajas dosis de radiación, los cuales generan una imagen de la misma calidad que la de un TAC convencional, logrando disminuir así los riesgos que conlleva esta prueba, ya que los pacientes son sometidos a una dosis menor de radiación [10].

Por último, el riesgo de desarrollar cáncer a causa de ser tamizado, a pesar de ser leve, existe. Sin embargo, se habla de que por cada neoplasia pulmonar ocasionada a causa del tamizaje se logran diagnosticar 108 neoplasias. Esto pone en evidencia que el beneficio de ser sometido a dosis bajas de radiación es superior al riesgo que estas presentan en la salud [10].

Limitantes de la tomografía computarizada de bajas dosis

El LDCT se encarga de generar imágenes utilizando una onda de rayos X, de esta manera se puede ver detalladamente los órganos del cuerpo humano, así como posibles afecciones. Dentro de los estudios de imágenes, el TAC es uno de los más sensibles, para la detección de patologías, sin embargo, una de las grandes limitaciones que se tiene al utilizar este estudio es el recurso económico, ya que el equipo TAC por sí solo es mucho más costoso que los demás tipos de estudios radiológicos, como lo son la radiografía convencional, el ultrasonido, o la ecografía, por mencionar algunos. Para tener un parámetro de la brecha que esto representa, el TAC puede llegar a costar 2 millones de dólares, entre el dispositivo y los implementos necesarios para su uso, como lo son chalecos blindados y la adecuación de la sala donde estará ubicado, de esta manera, se observa que esta clase de estudio de imagen está reservado para ciertos sistemas de salud [15, 16, 17].

En Costa Rica, aunque se cuenta con un sistema robusto de salud por parte de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), debido al gran coste que tienen los equipos, estos se reservan casi exclusivamente para hospitales de tercer nivel (algunos de segundo nivel), dejando una gran parte de la población desprotegida que se convierte en largas listas de espera para poder ser valorados por medio de este estudio. En años recientes, la inversión que hizo la entidad para mejorar su infraestructura fue de 28 millones de dólares en 2016, con la adquisición de 14 equipos que se distribuyeron entre hospitales de tercer nivel y regionales de

la nación. Adicionalmente en 2020 la institución agregó 5 nuevos dispositivos, esta vez por un valor de 14 millones de dólares.

La inversión que se necesita para que los hospitales tengan la mejor tecnología diagnóstica es sumamente grande y lamentablemente estos gastos millonarios no se lo pueden permitir todos los países, por lo que esta limitante económica presenta una gran dificultad para el cuerpo médico a la hora de diagnosticar enfermedades [17, 18].

Otra de las grandes adversidades a las que se enfrenta el estudio TAC se encuentra sumamente relacionada con la escasez de los dispositivos, ya que es un dispositivo sumamente costoso y delicado. En Costa Rica en el presente año, 2023, el Hospital Calderón Guardia, se vio envuelto en una verdadera crisis de salud, ya que contaba solo con dos TAC, sin embargo, el sobre uso de estos, con 1250 estudios de imágenes semanales, dañó una unidad por lo que ya no es posible satisfacer la demanda que presenta el hospital, esto se ha extendido a hospitales cercanos, que le han brindado soporte directo al Hospital Calderón Guardia, tratando de contener la demanda de estudios, mientras el TAC es reparado.

De esta manera aunque Costa Rica tenga un sistema de salud robusto que ha invertido cantidades millonarias de sus recursos en proveer de los mejores equipos diagnósticos a sus centros de salud, estos presentan fallas por las grandes cantidades de estudios que deben realizar. Esto se ve estrechamente relacionado con los estudios de bajas dosis que se propone para aumentar el tamizaje del cáncer de pulmón. Sin embargo, para llegar a esto, se debe de tener en cuenta esta clase de limitaciones a las que se enfrentan los países en vías de desarrollo, siendo estos los más afectados por estas causas [19, 20].

Impacto del tamizaje de cáncer de pulmón

La gran mayoría de pacientes que cursan con cáncer pulmonar acuden con síntomas que sugieren un estadije avanzado, por lo tanto, es esencial el uso de estudios de imagen para la detección de los pacientes que se encuentran en la etapa preclínica de la enfermedad. La valoración del paciente debe considerar los riesgos, beneficios y limitaciones asociadas al cribado antes de tomar una decisión. Actualmente, la comunidad científica se encuentra concentrada en demostrar que el LDCT y los biomarcadores séricos pueden ser empleados en la detección temprana del cáncer de pulmón [21].

El NLST permitió mostrar con claridad que el tamizaje con TAC de tórax de bajas dosis es de gran utilidad para la detección precoz del cáncer pulmonar. Este estudio multicéntrico incluyó un total de 53.454 individuos mayores de 55 años, asintomáticos, fumadores o exfumadores con una alta historia de tabaquismo (al menos 30 paquetes-año). Se obtuvo una reducción en la mortalidad por cáncer pulmón de un 20% y la mortalidad por todas las causas disminuyó un 7% en los individuos seguidos con TAC de tórax en relación con los seguidos con una radiografía simple de tórax [22].

Durante el año 2020, mediante pruebas controladas aleatorias, se evaluó la eficacia del tamizaje de cáncer de pulmón con TAC de bajas dosis. Se identificaron nueve estudios con un total de 96.559 participantes y, en general, el uso de TAC de bajas dosis en el cribado aumentó significativamente la detección del estadije I de cáncer de pulmón. Por lo tanto, mediante el uso de TAC de bajas dosis se disminuyó considerablemente la mortalidad en pacientes con cáncer de pulmón, mas no la mortalidad total [23].

Mediante un consenso de expertos en Argentina se realizó una revisión de la literatura junto con la generación de recomendaciones para los programas de tamizaje de cáncer de pulmón a nivel mundial. De un total de 16 recomendaciones, se determinó que el tamizaje debe realizarse anualmente en la población de riesgo, con edades comprendidas entre 55 y 74 años, independiente del sexo, sin comorbilidades con riesgo de muerte presentes y fumadores mayores a 30 paquetes-año o exfumadores que hayan dejado de fumar en los últimos 15 años [24].

En un estudio realizado por NEJM se comparan datos obtenidos acerca del uso de TAC de bajas dosis para la disminución de la mortalidad de cáncer de pulmón en hombres adultos y fumadores. En este estudio que involucraba pacientes de alto riesgo, la mortalidad era significativamente menor para aquellos que utilizaban el estudio de imagen comparado con aquellos que no. Para las citas de seguimiento a los 10 años, la incidencia de cáncer de pulmón era de 5.58 casos por cada 1000 personas en el grupo de tamizaje y 4.91 casos por cada 1000 personas en el grupo control. Demostrando así la disminución en la incidencia del cáncer de pulmón en aquellos pacientes que deciden empezar con un tamizaje temprano y adecuado [25].

CONCLUSIÓN

Se logró identificar la radiografía de tórax, la tomografía computarizada de bajas dosis y los biomarcadores sanguíneos como posibles métodos de tamizaje de cáncer de pulmón. Las guías internacionales que pautan las recomendaciones para el tamizaje recomiendan tamizar a la población de riesgo con la tomografía computarizada de bajas dosis. Se evidenció también el beneficio real que existe al realizar el tamizaje frente a no hacerlo en la población de riesgo, esto comparándolo con los mínimos peligros que existen.

También se documentaron las adversidades que existen al momento de la implementación de este tamizaje, siendo la accesibilidad al equipo la principal adversidad. Por último, el impacto positivo que ha demostrado el tamizaje de cáncer de pulmón con la tomografía computarizada de bajas dosis en la mortalidad por esta patología permite recomendar a los servicios de salud su implementación.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. Doi: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the national lung screening trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1732-42. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.044>
3. Bradley SH, Abraham S, Callister ME, Grice A, Hamilton WT, Lopez RR, et al. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2019;69(689):e827-35. Doi: <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp19X706853>
4. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, Badgett RG. Lung cancer screening with low-dose CT: A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020;35(10):3015-25. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-020-05951-7>
5. Chu GCW, Lazare K, Sullivan F. Serum and blood based biomarkers for lung cancer screening: a systematic review. *BMC Cancer.* 2018;18(1). Doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4024-3>
6. Henley SJ, Thomas CC, Lewis DR, Ward EM, Islami F, Wu M, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part II: Progress toward Healthy People 2020 objectives for 4 common cancers. *Cancer.* 2020;126(10):2250-66. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.32801>

7. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D, Berman A, Brown LM, Eapen GA, et al. NCCN guidelines® insights: Lung Cancer Screening, version 1.2022: Featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(7):754-64. Doi: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2022.0036>
8. Meza R, Jeon J, Toumazis I, Ten Haaf K, Cao P, Bastani M, et al. Evaluation of the benefits and harms of lung cancer screening with low-dose computed tomography: Modeling study for the US Preventive Services Task Force: Modeling study for the US preventive services task force. *JAMA*. 2021;325(10):988-97. Doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1077>
9. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening: Cancer Screening in the US, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):297-316. Doi: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21446>
10. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, Maisonneuve P, Casiraghi M, Veronesi G, Spaggiari L, Bellomi M. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ*. 2017; 356: j347. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j347>.
11. Erkmén CP, Dako F, Moore R, Dass C, Weiner MG, Kaiser LR, Ma GX. Adherence to annual lung cancer screening with low-dose CT scan in a diverse population. *Cancer causes & control*. 2021; 32(3): 291-298. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-020-01383-0>
12. Arroyo-Hernández Marisol, Zinser-Sierra Juan W, Vázquez-García Juan Carlos. Detección temprana de cáncer de pulmón en México. *Salud pública Méx*. 2019; 61(3): 347-351. Doi: <https://doi.org/10.21149/10326>
13. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1793-802. Doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1312547>
14. Saldías P F, Díaz P JC, Rain M C, Illanes C P, Díaz T R, Díaz P O. Detección precoz de cáncer pulmonar con tomografía computarizada de tórax en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tabáquica. *Rev. méd. Chile*. 2016; 144(2): 202-210. Doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200009>
15. Instituto Nacional de Imágenes Biomédicas y Bioingeniería. (s.f.). Tomografía Computarizada (TC) [Página web]. <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/tomograf%C3%ADa-computarizada-tc>
16. Solo Equipos Médicos. (s.f.). Ultrasonido portátil [Página web]. Recuperado el 1 de mayo de 2023, de [https://www.soloequiposmedicos.mx/producto/ultrasonido-portatil-2/#:~:text=\(contado\),de%20%242%2C700.00%20m.n.%20incluye%20I.V.A](https://www.soloequiposmedicos.mx/producto/ultrasonido-portatil-2/#:~:text=(contado),de%20%242%2C700.00%20m.n.%20incluye%20I.V.A)
17. Presidencia de la República de Costa Rica. (2016, 15 de junio). CCSS pondrá en funcionamiento 14 nuevos tomógrafos el próximo año [Comunicado de prensa]. <https://www.presidencia.go.cr/comunicados/2016/06/ccss-pondra-en-funcionamiento-14-nuevos-tomografos-el-proximo-ano/>
18. Ministerio de Salud de Costa Rica. (2020, 27 de abril). CCSS duplicará capacidad en servicios de tomografía: adquiere cinco equipos por \$14 millones [Comunicado de prensa]. *Delfino.cr*. <https://delfino.cr/2020/04/ccss-duplicara-capacidad-en-servicios-de-tomografia-adquiere-cinco-equipos-por-14-millones>

19. La Nación. (2018, 23 de septiembre). Sobreuso desgasta equipos para TAC en hospital [Nota periodística]. <https://www.nacion.com/el-pais/salud/sobreuso-desgasta-equipos-para-tac-en-hospital/CQ2M3CEB4VAJ5AV4V7THOAQCJ4/story/>
20. El Mundo. (2018, 28 de junio). Hospital Calderón Guardia realizó gestiones para habilitar TAC del servicio de Radiología e Imágenes Médicas [Artículo periodístico]. <https://elmundo.cr/costarica/hospital-calderon-guardia-realizo-gestiones-para-habilitar-tac-del-servicio-de-radiologia-e-imagenes-medicas/>
21. Cañas A, Manzano AC, Ramírez R, Ávila F, Fajardo JC. Utilidad de la tomografía computarizada de tórax de baja dosis para la tamización de cáncer pulmonar en adultos con factores de riesgo. *Med. [Internet]* 2017 (2):107-20. Disponible en: <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/117-3>
22. Chudgar, N. P., Bucciarelli, P. R., Jeffries, E. M., Rizk, N. P., Park, B. J., Adusumilli, P. S., & Jones, D. R. Results of the national lung cancer screening trial: where are we now? [Internet]. 2017. 25(2), 145-153. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4817217/>
23. Hoffman, R. M, Atallah, R. P, Struble, R D, & Badgett, R G Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: a Meta-Analysis. [Internet]. 2020. *Journal of general internal medicine*, 35(10), 3015-3025. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32583338/>
24. Boyeras I, Roberti J, Seijo M. Argentine consensus recommendations for lung cancer screening programmes. [Internet]. 2023 *BMJ* 13:e068271. Available from; <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/13/2/e068271.full.pdf>
25. De Koning, H. J., van der Aalst, C. M., de Jong, P. A., Scholten, E. T., Nackaerts, K., Heuvelmans, M. A., Lammers, J. J., Weenink, C., Yousaf-Khan, U., Horeweg, N., van 't Westeinde, S., Prokop, M., Mali, W. P., Mohamed Hoesein, F. A. A., van Ooijen, P. M. A., Aerts, J. G. J. V., den Bakker, M. A., Thunnissen, E., Verschakelen, J., Vliegenthart, R., Oudkerk, M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. [Internet] 2020. *N Engl J Med.* 382(6), 503-513. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>

Anestesia espinal en operación cesárea de paciente acondroplásica: reporte de caso.

Spinal anesthesia in caesarean section of achondroplastic patient: case report.

Yuleidy Fernández Rodríguez¹, Mirelys Sarduy Lugo², Anabel Sarduy Lugo³

1 Máster en Ciencias de la Educación, Unidad quirúrgica, Hospital Provincial Universitario Celestino Hernández Robau, Santa Clara, Cuba.

2 Máster en Atención Integral al Niño, Departamento de Docencia e Investigación, Hospital Provincial Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Santa Clara, Cuba.

3 Máster en Enfermedades Infecciosas, Facultad de Ciencias Sociales y de la Salud, Universidad Estatal Península Santa Elena, Santa Elena, Ecuador.

✉ Contacto de correspondencia: Yuleidy Fernández Rodríguez mirelyssl@infomed.sld.cu

RESUMEN

La utilización de anestesia espinal con éxito en gestante acondroplásica con embarazo de riesgo durante la cesárea es infrecuente ya que la mayoría de los anesthesiólogos prefieren la utilización de anestesia general por las dificultades para el acceso al canal espinal. El caso en estudio es una mujer de 20 años, acondroplásica, con gestación de 38,6 semanas y diagnóstico de polihidramnios. En la consulta pre anestésica se constata 51 Kg de peso corporal y talla de 1m para un Índice de Masa Corporal de 51 Kg/m², lo cual evidencia la presencia de obesidad; además, se diagnostica vía aérea difícil dado por la presencia de aplanamiento del puente nasal, cuello corto, clasificación de Mallampati (III) y distancia inter incisivos: < 3 cm; también se encuentran signos de estenosis lumbar. Dado el riesgo que representa tanto el abordaje de la vía aérea como la utilización de anestesia espinal se decide utilizar la segunda opción, lo cual se logra en un solo intento. Para alcanzar el nivel anestésico deseado se administró 0,2 mg de morfina, seguido de 5 mg de bupivacaina hiperbárica, ambos por vía intratecal. El proceder anestésico realizado fue exitoso tanto para la madre como para el feto. Se concluye que este caso es una muestra del éxito en la utilización de anestesia espinal en la operación cesárea en paciente acondroplásica, reforzando lo oportuno que resulta ante intervenciones anestésicas especiales en pacientes con enfermedades raras realizar revisión exhaustiva de la literatura publicada, individualizar la atención y elegir el profesional experimentado para realizar el tratamiento seleccionado.

Palabras clave: acondroplasia; anestesia de conducción; embarazo de alto riesgo; cesárea.

Cómo citar:

Sarduy Lugo, M., Fernández Rodríguez, Y., & Sarduy Lugo, A. Anestesia espinal en operación cesárea de paciente acondroplásica: reporte de caso. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.719>

ABSTRACT

Recibido: 11/Jul/2023

Aceptado: 10/Oct/2023

Publicado: 14/Dic/2023

Introduction: the successful use of spinal anesthesia in achondroplastic pregnant women with high-risk pregnancy during cesarean section is uncommon since most anesthesiologists prefer the use of general anesthesia due to the difficulties in accessing the spinal canal. Case presentation: 20-year-old woman, achondroplastic, with gestation of 38.6 weeks and diagnosis of polyhydramnios. In the pre-anesthetic consultation,



a body weight of 51 kg and a height of 1m was confirmed for a Body Mass Index of 51 kg/m², which evidences the presence of obesity; In addition, a difficult airway is diagnosed due to the presence of flattening of the nasal bridge, short neck, Mallampati classification (III) and inter-incisor distance: < 3 cm; Also, signs of lumbar stenosis are found. Given the risk represented by both the approach to the airway and the use of spinal anesthesia, it was decided to use the second option, which is achieved in a single attempt. To achieve the desired anesthetic level, 0.2 mg of Morphine was administered followed by 5 mg of hyperbaric Bupivacaine, both intrathecally. The anesthetic procedure carried out was successful for both the mother and the fetus. Conclusions: this case is an example of the success in the use of spinal anesthesia in cesarean section in an achondroplastic patient, reinforcing the opportuneness of special anesthetic interventions in patients with rare diseases to carry out an exhaustive review of the published literature, individualize care and choose the experienced professional to perform the selected treatment.

Keywords: achondroplasia; conduction anesthesia; high-risk pregnancy; cesarean section.

INTRODUCCIÓN

La acondroplasia es la más frecuente de los 350 tipos descritos en la actualidad de displasias esqueléticas de causa genética y entre las 200 entidades que producen enanismo. La incidencia aproximada es de 1/20 000 a 1/30 000 nacidos vivos en todo el mundo. La propagación hereditaria ocurre de forma autosómica dominante. Las mujeres son afectadas en proporción igual a los hombres sin discriminar la raza (1, 2).

La alteración genética que se produce genera como consecuencia osificación prematura del cartílago epifisario. Clínicamente estas personas presentan enanismo desproporcionado, cabeza relativamente grande, hipoplasia medio facial, deformidades del raquis, desviación del eje de las piernas y manos en tridente. No se descarta como consecuencia primaria o secundaria la afectación de otros sistemas u órganos (3).

Las características que acompañan a esta entidad no impiden, en muchos casos, que las personas con esta condición puedan procrear, sin embargo, la atención anestesiológica a la gestante acondroplásica en la operación cesárea representa un reto para los especialistas y requiere de peculiaridades diagnósticas y de tratamiento que implican la toma de decisiones de manera oportuna, de tal forma que permita una intervención óptima integral con los mejores resultados para el binomio madre-feto.

A pesar de que en la literatura publicada sobre este tema no se descarta el uso de la anestesia espinal en pacientes con esta condición, la realidad es que las deformidades óseas y el difícil acceso al canal espinal hacen que esta decisión dependa de la experiencia, capacidad y habilidad del anestesiólogo actuante, así como de la individualidad anatómica de cada paciente; varios especialistas prefieren utilizar anestesia general a pesar de que tiene implícito complicaciones (4). El objetivo del presente informe es presentar los resultados de la utilización exitosa de anestesia espinal en la operación cesárea de una gestante acondroplásica.

Presentación de caso

El caso corresponde a una gestante primípara de 20 años de edad, ama de casa, con antecedentes patológicos personales de acondroplasia e historia obstétrica de G2P1A1, este último espontáneo.

La paciente fue remitida por el facultativo del consultorio médico de la familia perteneciente al área de salud del Policlínico Chiqui Gómez Lubian del municipio Santa Clara a la institución de segundo nivel de atención obstétrica de la provincia Villa Clara, donde ingresó el 3 de febrero del año 2022 con edad gestacional de

33,2 semanas; en ese momento se realizó el diagnóstico de embarazo de alto riesgo obstétrico (ARO) por presentar en el ultrasonido polihidramnios y feto pequeño para la edad gestacional.

Durante la estancia hospitalaria de 41 días antes del parto, la paciente mantuvo seguimiento integral y evolución constante del estado de la gestación que permitió diseñar una estrategia conjunta donde se tomó la decisión de realizar cesárea electiva al término del embarazo.

Al tener en cuenta las características anatómicas de la paciente, condicionada por el antecedente patológico personal de acondroplasia, el equipo de anestesiología del centro asistencial asumió el reto de diseñar el plan anestésico a implementar. En este sentido, la escasa experiencia en la institución en este tipo de intervención, por lo infrecuente de estos casos, hizo perentorio realizar revisión sistemática de la literatura publicada respecto al uso de anestesia en la operación cesárea en pacientes acondroplásicas.

Después de reunir evidencia científica sobre el tema, se realizó la consulta pre anestésica a la paciente, donde se exploró peso, talla, índice de masa corporal, presencia de vía aérea difícil, alergias a medicamentos, estado o condición física según clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) por sus siglas en inglés, riesgo quirúrgico, resultados de complementarios, parámetros vitales y examen de la columna vertebral; información que se presenta en el Cuadro 1.

Además, se informó a la paciente de todos los aspectos y posibles complicaciones del proceder a realizar y se solicitó consentimiento informado para ejecutar la intervención anestesiológica pertinente. La decisión por parte del equipo de anestesiólogos fue utilizar, como primera opción, anestesia espinal dado el mayor riesgo que reviste el uso de anestesia general en una paciente con vía aérea difícil.

Valorados todos los aspectos y dada la posibilidad de dificultades en el abordaje por vía espinal, se procedió a objetivar los elementos para optimizar la vía aérea en caso de ser necesario con la utilización del laringoscopio de fibra óptica y el set completo para dicho tratamiento de ser requerido.

A los 41 días de su ingreso, con 38,6 semanas de gestación, 51 kg de peso y 1m de estatura, se realizó operación cesárea por persistencia del diagnóstico de polihidramnios; el manejo anestésico realizado se describe de forma detallada a continuación.

Periodo pre operatorio

La paciente fue trasladada de la sala a la unidad quirúrgica en silla de ruedas acompañada por la enfermera, al llegar se canalizó vena periférica con cánula intravenosa 14 Gauge en el dorso de la mano izquierda para lo cual requirió de una sola punción y se administró solución salina fisiológica a razón de 10 ml/kg de peso corporal para llenado vascular y 10 mg de Metoclopramida (Presentación ampulas 10mg/2ml) por vía intravenosa para la prevención de náuseas y vómitos posoperatorios.

Cuadro 1. Aspectos evaluados en la paciente durante la consulta pre anestésica.

Aspectos	Resultados (m, kg, cm, mm Hg, °C, %, min)
Talla	1 m
Peso	51 kg
IMC	51 kg/m ²
Alergias a medicamentos	No presenta
Vía aérea	Fosas nasales: aplanamiento del puente nasal Cuello: corto Clasificación de Mallampati: III Distancia inter incisivos: < 3 cm
Estado o condición física	ASA III Riesgo quirúrgico: regular
Columna vertebral	Estenosis lumbar
Parámetros vitales	Frecuencia respiratoria: 16 Presión arterial: 110/70 mm Hg Pulso: 81 Temperatura: 36,2 °C
Resultados de complementarios	Hematocrito: 36% Grupo sanguíneo: B Factor RH: negativo (-) Tiempo de sangramiento: 1 min Tiempo de coagulación: 8 min Conto de plaquetas: 330 x 10 ⁹ /L

Fuente: Elaborado por las autoras a partir de los datos de la consulta pre anestésica.

Periodo transoperatorio

A continuación, se trasladó a la paciente del pre operatorio al salón de operaciones en camilla acompañada de la enfermera; ya en el salón se colocó en la mesa quirúrgica en posición sentada, se le explicó el proceder y se solicitó su cooperación para realizarlo, una vez más se obtuvo el consentimiento informado de la paciente para realizar el proceder anestésico.

Posterior a esto, previa asepsia de las manos y colocación de porte estéril y guantes quirúrgicos, la anestesióloga a cargo procedió a la desinfección mecánica y química de la región dorso lumbar; transcurridos 60 segundos realizó cambio de guantes, localizó los espacios L4 - L5 y realizó punción con trócar 27 Gauge tipo Sprotte, de esta manera logró acceder al canal espinal del cual obtuvo líquido cefalorraquídeo claro de aspecto transparente.

La anestesióloga administró por vía intratecal 0,2 mg de morfina (presentación ampulas 2mg/2ml) seguido de 5 mg de bupivacaina hiperbárica (presentación bulbo 25 mg/5ml) y procedió a colocar a la paciente en posición decúbito supino con ligera desviación hacia el lado izquierdo para evitar compresión aorta-cava e hipotensión arterial secundaria a esta; el nivel anestésico deseado a la altura del segmento dorsal 6 (D6) se logró a los cinco minutos de administrado los agentes anestésicos.

Se llevó a cabo monitorización electrocardiográfica continua de los parámetros vitales: frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), presión arterial (PA), temperatura corporal (T) y saturación percutánea de oxígeno (SpO2), los resultados se muestran en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Evolución progresiva de los parámetros vitales y saturación de oxígeno percutánea en el transoperatorio.

Hora (AM)	Parámetros				
	FC (lpm)	FR (rpm)	PA (mm Hg)	T (°C)	SpO2 (%)
8:50	76	16	100/70	36,3	100
8:55	76	16	90/60	36,2	100
9:00	78	17	110/70	36,2	100
9:05	78	17	110/70	36,0	99
9:10	76	16	100/70	36,0	99
9:15	80	16	100/70	36,1	99
9:20	78	17	100/70	36,1	100
9:25	76	17	110/70	36,2	100
9:30	76	16	110/70	36,3	100

Fuente: elaborado por las autoras a partir de la historia clínica anestésica.

Posterior a la administración del agente anestésico, la anestesióloga constata hipotensión arterial ligera (90/60 mm Hg), lo cual se interpreta como respuesta al bloqueo simpático, para lo cual se administró 10 mg de Efedrina por vía intravenosa (presentación ampola 50mg/1ml), la paciente transcurrió el transoperatorio sin complicaciones.

Presentó sangrado aproximado de 400 ml y se administró 1200 ml de líquidos totales en un tiempo quirúrgico de 33 min; se extrajo un recién nacido vivo, masculino, de 3 kg de peso con una puntuación de Apgar 8/9 y con características anatómicas sugestivas de acondroplasia.

Al concluir la intervención se administró a la paciente 8 mg de ondasetrón (presentación ampulas 8mg/2ml) para la prevención de náuseas y vómitos posoperatorios y se inició la administración de infusión de 150 mg de diclofenaco de sodio (presentación ampulas 75mg/3ml) disuelto en 500 ml de solución salina fisiológica al 0,9% para la prevención y tratamiento del dolor, de igual manera la paciente es trasladada del salón hacia la sala de recuperación con estabilidad hemodinámica, acompañada de la anestesióloga y la enfermera.

Periodo postoperatorio inmediato

Durante el posoperatorio inmediato en la sala de recuperación la paciente conservó estabilidad hemodinámica, sin complicaciones anestésicas y al evaluar la presencia de dolor aplicando la Escala Visual Analógica (EVA) se constató una puntuación menor de tres lo que se interpretó como dolor leve.

Después de seis horas en la sala de recuperación y dada la estabilidad clínica y hemodinámica la paciente es trasladada a la sala convencional para realizar seguimiento del parto y tratamiento. La paciente a las 12 h de intervenida se movilizó en el lecho y fuera de este sin dificultad e inició la vía oral de igual manera; al quinto día de la intervención es dada de alta junto al recién nacido sin presentar complicaciones.

Discusión

A pesar de los novedosos adelantos científicos actuales en el área de la salud pública, la atención a la gestante acondroplásica continúa siendo un reto para los especialistas involucrados en su cuidado sobre todo por lo raro de esta entidad y también por lo infrecuente de la ocurrencia de gestación en estas pacientes, tal es así que en la literatura consultada a propósito de este artículo, las autoras pudieron encontrar solo algunas escasas publicaciones donde se trata este tema (5-7).

También es discutido el manejo anestésico que se debe ejecutar durante la operación cesárea, método recomendado para el parto en estos casos, dada la desproporción pélvico - cefálica de las pacientes, ya que el tamaño fetal es normal y la pelvis materna es pequeña y estrecha, además de presentar lordosis lumbar severa en muchos casos (8-10).

Cuando se analizan los casos publicados sobre el tipo de parto en pacientes acondroplásicas se recoge el hecho del nacimiento de un niño en el año 1959 producto de un embarazo en una paciente de 18 años, primigesta, sin control prenatal, talla 1,22 m, que ingresa con diagnóstico de embarazo a término y óbito fetal. Se produce un parto espontáneo ayudado con maniobra de Kristeller, es el único reporte publicado que las autoras encontraron de un parto espontáneo en gestante acondroplásica (6).

No obstante, tanto en intervenciones en gestantes como en otras operaciones, la mayoría de los anestesiólogos recomiendan el uso de anestesia general (11-13), sin embargo, cada vez es más frecuente en la actualidad el reporte de casos de utilización de anestesia espinal con efectividad (14, 15). Es criterio de las autoras del presente artículo que la elección del tipo de anestesia a utilizar debe ser individualizado, según las características de cada paciente y las habilidades del anestesiólogo, siempre con el objetivo de lograr los mejores resultados para el binomio madre-feto.

En el caso que se presenta se tomó la decisión de utilizar anestesia espinal dado que la evaluación de la vía aérea demostró que el acceso a esta podía resultar riesgoso para la paciente, además de las complicaciones asociadas con la utilización de relajantes musculares y disfunción respiratoria. Es criterio de las autoras que siempre se debe tener en cuenta el estudio y análisis individualizado de los riesgos y beneficio en el momento de elegir el tratamiento anestésico a realizar.

Se concluye que este caso es una muestra del éxito en la utilización de anestesia espinal en la operación cesárea en paciente acondroplásica, lo cual refuerza lo oportuno que resulta, ante intervenciones anestesiológica en pacientes con enfermedades raras, realizar revisión exhaustiva de la literatura publicada, individualizar la atención y elegir un profesional experimentado para implementar el tratamiento seleccionado.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo..

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coi A, Santoro M, Garne E, Pierini A, Addor MC, Alessandri JL, et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. *Am J Med Genet A*. 2019;179(9):1791-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61289>
2. Morales-Peralta E, Huertas-Pérez G. Enfermedades esqueléticas de causa genética: experiencia en un servicio de referencia nacional. *Revista Finlay*. 2021;11(1):[aprox.5p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/804>
3. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6>
4. Ok MS, Nagaraj UD, Mahmoud M. Foramen magnum stenosis and spinal cord compression in achondroplasia. *Anesthesiology*. 2019; 131:396. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002757>
5. Kim J, Woodruff BC, Girshin M. Anesthetic considerations in patients with Achondroplasia. *Cureus*. 2021;13(6): e15832. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.15832>
6. Castro-Acosta NC, Caicedo-Hernández JR, Gor P, Carrero-Castillo YN, León-Baryolo LP. Acondroplasia, factor de riesgo en el embarazo. *MedicinasUTA*.2019; 3 (1):8-12. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/medi/article/view/1229>
7. Motiaa Y, El Otmani W, Ouassou Z, Azizi K. Anesthetic management for emergency cesarean delivery in parturient with achondroplasia- A case report and review of the literature. *J Obstet Anaesth Crit Care*. 2020;10(1):54-7. DOI: https://doi.org/10.4103/joacc.JOACC_18_19
8. Cormier-Daire V, AlSayed M, Alves I, Bengoa J, Ben Omran T, Boero S, et al. Optimising the diagnosis and referral of achondroplasia in Europe: European Achondroplasia Forum best practice recommendations. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):293. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02442-2>

9. Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediach R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A.* 2020;182(10):2297-316. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61787>
10. Stender M, Pimenta JM, Cheung M, Irving M, Mukherjee S. Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. *Bone.*2022;162:116472. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116472>
11. Wrobel W, Pach E, Ben Skowronek I. Advantages and Disadvantages of different treatment methods in achondroplasia: A review. *Int J Mol Sci.*2021;22(11):5573. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115573>
12. Cao X, Yang W, Mei W. Real-time ultrasound-guided epidural anesthesia for cesarean section in a parturient with achondroplasia. *J Int Med Res.* 2021;49(6):3000605211023701. DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605211023701>
13. Okenfuss E, Moghaddam B, Avins AL. Natural history of achondroplasia: A retrospective review of longitudinal clinical data. *Am J Med Genet A.*2020;182(11):2540-51. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61825>
14. Fredwall S, Allum Y, AlSayed M, Alves I, Ben Omran T, Boero S, et al. Optimising care and follow-up of adults with achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis.*2022;17(1):318. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02479-3>
15. Benavides L, Heredia RD, Sauza N, Meléndez-Flórez HJ. Spinal anesthesia for cesarean section in a patient with achondroplasia: case report. *Rev. colomb. anesthesiol.* 2018; 46(4): 331-35. DOI: <https://doi.org/10.1097/cj9.0000000000000062>

Hemocromatosis hereditaria, una revisión. Hemochromatosis, a review.

Sandra Hernández Salón¹, María del Rosario Espinoza Mora ², Ramsés Badilla Porras³

1 Máster en Ciencias Biomédicas, Escuela de Medicina, Universidad San Judas Tadeo, Pavas, San José, Costa Rica.

2 Posgrado en Ciencias Biomédicas, Servicio de Medicina Interna, Unidad de Investigación en Salud, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San José, Costa Rica.

3 Médico Especialista en Pediatría y en Genética Clínica, Servicio de Genética Médica y Metabolismo, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: María del Rosario Espinoza Mora rosasur@gmail.com

RESUMEN

La hemocromatosis hereditaria tipo I representa el error innato del metabolismo más común en la población general. Todos los tipos de hemocromatosis se caracterizan por la sobrecarga de hierro, cuyo exceso se deposita en diferentes órganos y produce daños en estos. Por lo anterior, se pretende con este trabajo dar a conocer los tipos de hemocromatosis, los síntomas, los genes asociados con cada trastorno, los alelos de riesgo, así como los nuevos métodos analíticos para estimar la concentración de hierro, el diagnóstico molecular y el manejo clínico. Se realizó una revisión no sistemática de artículos indexados en revistas médicas y científicas, publicados en inglés y español a partir de 1996 hasta julio de 2023 mediante los buscadores Google académico y PubMed. Para la búsqueda fueron empleadas las palabras “hemocromatosis, genes, tipos, diagnóstico”. De los artículos en texto completo se utilizaron reportes de incidencia y estudios de series de casos de pacientes. Al respecto se halló que las hemocromatosis hereditarias son enfermedades caracterizadas por sobrecarga de hierro, producidas por una mayor absorción de este elemento. Existen varios genes implicados, de los cuales el gen HFE se encuentra mutado en la mayoría de las personas afectadas. Los signos y síntomas se producen según la localización de depósito de este metal. El principal tratamiento es la flebotomía. Se concluye que la elevada prevalencia de la hemocromatosis a nivel mundial y sus consecuencias patológicas, así como la facilidad del tratamiento aumentan la necesidad de una sospecha diagnóstica temprana de esta entidad en la población costarricense.

Palabras clave: hemocromatosis; gen HFE; error innato del metabolismo; sobrecarga de hierro.

Cómo citar:

Hernández Salón, S., Espinoza Mora, M. del R., & Badilla Porras, R. Hemocromatosis hereditaria, una revisión. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.726>

ABSTRACT

Recibido: 31/Ago/2023

Aceptado: 30/Nov/2023

Publicado: 14/Dic/2023

Hereditary hemochromatosis Type 1 represents the most common inborn error of metabolism in the general population. All types of hemochromatosis are characterized by iron overload, in different organs, causing the specific pathological manifestations. This work is a review of all known types of hemochromatosis, the symptoms, associated genes risk alleles, new analytical methods to estimate iron concentration, molecular diagnosis, and clinical management. A non-systematic study of articles, incidence reports and patient studies, published in medical journals, in English and Spanish, from 1996 to March 2019, was achieved using Google Scholar and PubMed.



Hemochromatosis, genes, types, and diagnosis were used as search indicators. Hereditary hemochromatosis diseases are characterized by iron overload, generated by a higher absorption of this element. There are several genes involved of which the HFE gene is mutated in most affected individuals. The symptoms are produced according to the location and deposit of this metal. The leading and most used treatment continues to be phlebotomy.

A high prevalence of hemochromatosis worldwide the pathological organ-specific consequences, as well as the easy treatment, urges the need for an early diagnosis of this entity in the Costa Rican population.

Keywords: hemochromatosis; HFE gene; inborn error of metabolism; iron overload.

Problema clínico

La hemocromatosis es una enfermedad caracterizada por la sobrecarga de hierro, inducida por una elevada absorción de este elemento, cuyo exceso se deposita en diferentes órganos. Los síntomas y signos más comunes son fatiga, melanodermia (hiperpigmentación, también conocida como piel color bronce), diabetes mellitus, artralgias, hipogonadismo, cardiomiopatía, cirrosis y hepatocarcinoma^{1,2}. Asimismo, se ha observado durante el embarazo un aumento en el riesgo de complicaciones materno-fetales³.

El comienzo de las manifestaciones clínicas de la hemocromatosis tipo 1 acontece después de la segunda o tercera década de vida, aunque la hemocromatosis tipo 2A o juvenil se presenta entre la adolescencia y la segunda década de vida⁴.

La hemocromatosis representa uno de los errores innatos del metabolismo más frecuente en humanos⁵. En caucásicos, 1 de cada 300 a 400 personas son portadoras, siendo el tipo 1 la forma más común. El gen afectado es el HFE¹ y la mutación más frecuente en poblaciones europeas es la C282Y en estado homocigoto, en la cual, a nivel proteico, el aminoácido cisteína ubicado en el codón 282 ha sido sustituido por una tirosina. Sin embargo, este desorden es de penetrancia incompleta y por ello no todas las personas homocigotas presentan la enfermedad². Igualmente, se ha reportado en Europa el genotipo heterocigoto compuesto C282Y/H63D. Un estudio realizado en Canadá muestra que este genotipo compuesto es de baja penetrancia⁶. En África, la mutación más frecuente es la H63D (Cuadro 1)⁷⁻¹⁷.

Al ser uno de los errores innatos del metabolismo más frecuente, se han realizado esfuerzos por conocer el porcentaje de homocigotas o heterocigotas para los alelos de riesgo en la población general. Las muestras de esos estudios oscilan entre 125 hasta más de 24 000 personas. La mutación más frecuentemente detectada es H63D (sustitución de histidina por ácido aspártico en la posición 63 de la cadena peptídica), que se asocia con una forma más leve de la enfermedad y con ello a un porcentaje mucho menor de homocigotos que desarrollarían hemocromatosis al compararlo con homocigotos de la mutación C282Y.

Las frecuencias de la mutación varían significativamente entre países. En Europa, la frecuencia más alta se ha encontrado en Tarragona (España), donde el 32,3% de las personas son portadoras de este alelo. La frecuencia más baja se ha encontrado en Transilvania (Rumanía), con una frecuencia de 10,9%. En África, un estudio en Túnez encontró que el 28,8% son portadores, una frecuencia parecida a muchos países de Europa. La frecuencia de la mutación es menor en países asiáticos, en Corea solo el 3,8% de la población es portadora. En cuanto a la mutación C282Y, el país con el porcentaje más alto de portadores es Irlanda (28,4 %), mientras que en Túnez y Corea no se han registrado portadores^{2, 15, 18-27} (Cuadro 2).

Otros estudios se enfocan en la relación entre cada genotipo con alguno de los parámetros que determinan la sobrecarga de hierro. Un estudio realizado en niños sanos de Polonia demostró que el 40% de los participantes portaba el alelo H63D (15% de heterocigotos compuestos con C282Y o S65C) y un niño homocigoto para

H63D. Estas personas mostraron en promedio una elevada concentración de hierro, así como niveles de ferritina y de saturación de transferrina mayores que aquellas que eran homocigotas para el alelo normal¹.

En Costa Rica, la prevalencia del trastorno es desconocida. Se realizó un estudio de las mutaciones C282Y y H63D en 37 pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, de los cuales dos fueron diagnosticados con hemocromatosis, 7 con cirrosis hepática, 4 con cirrosis criptogénica y 24 con diabetes tipo 1. El porcentaje de homocigotos para la mutación C282Y fue de 5,4 %, de heterocigotos para la mutación H63D fue de 2,7%. También se realizaron análisis genéticos a los familiares de estos pacientes, en los cuales la frecuencia de heterocigotos para el alelo C282Y fue de 55,9 %. No se encontró ningún familiar homocigoto para este alelo, ni tampoco heterocigotos para el alelo H63D²⁸.

Los hombres presentan un mayor porcentaje de afectación y una mayor severidad de las manifestaciones. Por mucho tiempo se relacionó este hallazgo únicamente con la menstruación como factor protector, pero utilizando un modelo animal, se encontró que el estradiol protege contra los efectos de la sobrecarga de hierro ²⁹. Datos en población pediátrica permiten sustentar este hallazgo. En un estudio realizado con 100 personas entre los 4 y 18 años, se encontró menor porcentaje de saturación de transferrina, así como mayor concentración de hierro y de ferritina en las niñas al compararlo con niños que tenían la misma mutación en el gen HFE¹.

Existen otras tres categorías de hemocromatosis hereditaria, pero la cantidad de casos a nivel mundial es muy baja. La hemocromatosis tipo 2 juvenil se manifiesta antes de los 30 años y puede producirse por mutaciones en el gene HJV o en el gene HAMP. La hemocromatosis tipo 2A es producida por mutaciones del gene HJV, el cual se encuentra afectado en el 90% de los casos de hemocromatosis juvenil, actualmente existen 47 mutaciones diferentes identificadas relacionadas con este fenotipo. El gene HAMP es el que se ha relacionado con la hemocromatosis 2B, que afecta al 10 % de los casos y codifica la hormona hepcidina. En ambos subtipos de hemocromatosis juvenil la expresión entre sexos es igual, su penetrancia es alta, además, la mayoría de los casos presentan hipogonadismo, cirrosis hepática y cardiomiopatías^{3, 30, 31}.

En el gene HJV, la mutación más frecuente es G320V³². En el gen HAMP se han encontrado varias mutaciones, entre ellas mutaciones en regiones no traducidas en el extremo '5' o '5'UTR por sus siglas en inglés, que producen codones de terminación y dos mutaciones de cambio de sentido, que producen el cambio de la cisteína por otro aminoácido, C70R y C78R³¹. Recientemente, se desarrolló un modelo murino knock out para el estudio de la hepcidina³³, lo cual puede ayudar a entender la correlación de esta hormona con la enfermedad.

La hemocromatosis de tipo 3 es la más infrecuente, existiendo alrededor de 50 pacientes diagnosticados y reportados en el planeta. Se hereda en forma autosómica recesiva, el gen afectado codifica para el receptor de transferrina tipo 2 (TFR2), algunos de los síntomas que los portadores presentan son fatiga y artralgias³⁴.

La hemocromatosis tipo 4 tiene una frecuencia de 0,0009. Se ha descrito con un patrón de herencia autosómico dominante y se relaciona con mutaciones en el gene SLC40A1, que codifica la ferroportina, una proteína transmembrana cuya función es exportar hierro desde los macrófagos, los hepatocitos y otros tipos de células, al torrente sanguíneo. Existen dos fenotipos, uno con alta concentración de ferritina sin haber aumento en la saturación de transferrina (4A), que es el más común, y otro con alta saturación de transferrina (4B). Un elevado porcentaje de los pacientes presentan anemia, por lo cual no pueden ser tratados con flebotomía³⁵.

Además de los genes mencionados, se han identificado otros genes asociados al desarrollo de esta enfermedad, entre ellos SUGP236, asociado con splicing alternativo de genes que regulan la homeostasis de metales, como es el caso del hierro³⁷.

Cuadro 1. Porcentaje de los genotipos del gen HFE en personas con hemocromatosis en diferentes

Población	Tamaño de muestra	Mutación	Pacientes	Controles
Alemania Región Alemania del Norte ⁷	92 pacientes 34 parientes 157 controles	C282Y	94,6 % homocigotos 5,4 % portadores Parientes: 26,5% homocigotos 61,8% portadores	1,3% homocigotos 9,6% portadores
		H63D	4,3% C282/H63D	0,0% homocigotos 21,6% portadores
Canadá Región de Quebec ⁸	47 pacientes 0 controles	C282Y	43,8% homocigotos	Sin controles
		H63D	12,5% homocigotos 9,4% heterocigotas (C282/H63D)	
*China ⁹	50 pacientes 0 controles	C282Y	0,0%	Sin controles
		H63D	2,4% homocigoto 7,3% portadores	
España Región de Islas Baleares ¹⁰	129 pacientes 1130 controles	C282Y	90% homocigotos	0,0% homocigotos % portadores varía de 0,0% a 6,5%
		H63D	10 % entre homocigotos y C282/H63D	% homocigotos varía entre 1,6% a 5,1% % portadores varía entre 27,5% a 43,1% C282/H63D varía entre 0,0% a 1,8%
España: Islas Mallorca ¹¹	14 pacientes 420 controles	C282Y	93,0% homocigotos	2,62% portadores
Estados Unidos ¹²	97 pacientes 45 controles	C282Y	71% homocigoto 9,3% portadores	0,0% homocigoto 4,4% portadores
Francia ¹³	711 pacientes 410 controles	C282Y	80,2 % homocigotos 10,0% portadores	0,49% homocigotos 14,4% portadores
		H63D	1,1 % homocigotos 9,4% portadores	0,73% homocigotos 26,6% portadores
Irlanda ¹⁴	78 pacientes (60 con alta sobrecarga de hierro y 18 con baja sobrecarga de hierro) 109 controles	C282Y	Pacientes con alta sobrecarga de hierro: 93,3% homocigotos Pacientes con baja sobrecarga de hierro: 77,8 % homocigotos	8,4% portadores
		H63D	3,8% C282/H63D	24,8% portadores
Italia: Región del Sur ¹⁵	46 pacientes 0 controles	C282Y	19,6% homocigotos	Sin controles
		H63D	21,7% C282/H63D	
Reino Unido ¹⁶	101 controles 115 pacientes	C282Y	91,3 % homocigotos	1,0 % homocigoto
		C282Y/H63D	2,6%	4,0 %
**Suecia ¹⁷	*840 personas con sobrecarga de hierro	C282Y	13,9 % homocigotos (117 personas)	Sin controles
		C282Y/H63D	11,5 % (97 personas)	
		H63D/H63D	3,7 % (31 personas)	
		C282Y/WT	14,9 % (125 personas)	
		H63D/WT	15,6 (131 personas)	
WT/WT	40,4 (339 personas)			

* Análisis inadecuado en una muestra para mutación C282 y en 9 muestras para H63D.

**Grupo de personas donadoras en el hospital, de las cuales 950 tenían sobrecarga de hierro y se realizó la secuenciación a 840 personas de esta parte del grupo. Dentro de los donadores hay personas que no son de origen sueco.

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro 2. Porcentaje de los genotipos del gen HFE en diferentes poblaciones

Población	Tamaño de muestra	Mutación	Porcentaje del genotipo
Brazil ¹⁸	105	C282Y	5,7 % heterocigotos y ningún homocigoto
		H63D	24% heterocigotos y 0,95 % homocigoto
Corea ¹⁹	240	C282Y	0,0%
		H63D	7,5%
Dinamarca ²⁰	9174	C282Y	0,25% homocigotos y 9,2% portadores
		H63D	12,7% (1,4% es C282Y/H63D)
España, Región de Tarragona ²¹	812	C282Y	0,0% homocigotos y 4,3 % portadores
		H63D	4,8% homocigotos, 32,3% portadores y 2,0% C282Y/H63D
Estonia ²²	442	C282Y	0,2 % homocigotos y 6,6% portadores
		H63D	1,6 % homocigoto y 24,0% portadores
Inglaterra ²³	10 500	C282Y	0,68 % homocigotos y 12,7 % portadores
		H63D	2,38 % homocigotos, 23,8 % portadores 2,38% C282Y/H63D
Libia, Trípoli ²⁴	300 varones no emparentados	H63D	2,33 % homocigotos, 24% heterocigotos
		C282Y	0,33 % heterocigotos, ningún homocigoto
Noruega ²⁵	28114	C282Y	Homocigotos, 0,19 % varones y 0,22 % mujeres
República Checa ²	481	C282Y	0,0% homocigoto, 6,86 heterocigoto
		H63D	1,67 homocigoto, 26,61% heterocigoto
		S65C	0,0% homocigoto, 2,49% heterocigoto
Rumanía, Región de Transilvania ²⁶	225	C282Y	0,0% homocigoto, 3,1% heterocigoto
		H63D	1,75% homocigoto, 17,8% heterocigoto 0,45% C282Y/H63D (1 persona)
		S65C	0,0% homocigoto, 1,3% heterocigoto
Túnez ²⁷	570	C282Y	0,0% homocigoto, 0,18% heterocigoto (1 persona)
		H63D	4,6 % homocigotos y 25,8 % portadores

Fuente: Elaboración propia.

Estrategias terapéuticas y evidencia

El manejo clínico del paciente bajo sospecha de hemocromatosis se puede hacer escalonadamente, partiendo de marcadores bioquímicos en suero y luego profundizando en el análisis molecular de forma dirigida. Con el advenimiento de nuevas técnicas moleculares como la secuenciación de próxima generación (NGS por sus siglas en inglés), la disponibilidad clínica de estudios moleculares en genes frecuentes como HFE y en genes poco frecuentes como HJV, HAMP, Tfr2, SLC40A1 en un único tiempo permite mayor agilidad diagnóstica sin tener que incurrir en costos adicionales, nuevas muestras sanguíneas o largos procesos diagnósticos (Figura1).

Se debería sospechar de este trastorno en cualquier persona que tenga pigmentación anormal de la piel, hepatomegalia idiopática, miocardiopatía, hipogonadismo o artritis^{1, 2, 4}. Dentro de las pruebas bioquímicas utilizadas para determinar la concentración de hierro, se encuentra la medición del porcentaje de saturación de la transferrina; otro marcador es la concentración de esta molécula³⁸.

Se debe considerar que existen otras causas de sobrecarga de hierro, entre ellas la sobrecarga de hierro parenteral, enfermedades crónicas del hígado, anemias con sobrecarga de hierro, atranferrinemia congénita, aceruloplasminemia, el síndrome dismetabólico de sobrecarga de hierro y sobrecarga de hierro neonatal. Las sobrecargas de hierro parenteral se pueden producir por transfusiones, inyecciones de dextrina de hierro o hemodiálisis prolongada. Las enfermedades crónicas del hígado que pueden producir acúmulo férrico son hepatitis B o C, porfiria cutánea tarda, alcoholismo y esteatosis hepática no alcohólica. Las anemias con sobrecarga de hierro son la talasemia mayor sideroblástica, anemia hemolítica crónica, anemia aplásica, anemia hemolítica por deficiencia de la enzima piruvato cinasa y anemia que responde a suplementación con vitamina B6³⁸.

Para poder confirmar el diagnóstico, es necesario determinar la concentración de hierro en el hígado, que se realiza por biopsia hepática, un procedimiento invasivo que induce riesgo de hemorragias. En los últimos años, se han desarrollado tecnologías que permiten la determinación de este parámetro en una forma no invasiva, entre ellos se encuentra la imagenología por resonancia magnética, uso del susceptómetro de temperatura ambiental³⁹, "Multieco Dixon 3D"⁴⁰ y el método de ablación láser acoplado a espectrometría de masas con plasma⁴¹.

El tratamiento para personas con hemocromatosis tipo 1, 2 y 3 es la flebotomía recurrente^{1, 14, 34}. La frecuencia de este procedimiento podría reducirse mediante el uso de inhibidores de bomba de protones. Un estudio en pacientes con hemocromatosis tipo I, mutación C282Y, constató una reducción del número de flebotomías requeridas en pacientes que recibían dichos fármacos. Esto se asocia con la capacidad del ácido gástrico de pasar el hierro férrico (Fe^{+3}) a hierro ferroso (Fe^{+2}), capaz de pasar a través del transportador de metales divalente tipo 1 a los enterocitos. Otro tratamiento, aunque de mayor costo es la eritrocitaféresis, preferido por los pacientes, pues necesitan menos procedimientos⁴².

Áreas de incertidumbre

Varios nuevos tratamientos para la disminución de la sobrecarga de hierro se encuentran en desarrollo. Uno de ellos consiste en un ácido ribonucleico de interferencia (ARNi) conjugado con N-acetilgalactosamina, que inhibe el ARN mensajero de la enzima transmembrana matriptasa-2 (TMPRSS6). La enzima matriptasa-2 degrada la hemojuvelina (HJV) y con ello inhibe la transcripción del gen HAMP, por lo que al disminuirse esta enzima se generaría una mayor cantidad de hepcidina y con ello disminuirá la sobrecarga de hierro. Este tratamiento con ARNi fue probado en fase clínica I, los resultados mostraron una disminución significativa en la concentración de hierro. Dicha terapia

se podría administrar junto con deferiprona. En un experimento realizado en ratones, la aplicación de este ARNi junto con deferiprona produjo una mayor reducción de la sobrecarga de hierro hepático al compararlo con el conjugado de ARNi en monoterapia^{43, 44}.

El nivel de hepcidina podría aumentarse también mediante fármacos que producen cambios epigenéticos. Una molécula que ha mostrado disminuir la sobrecarga de hierro en ratones es el entinostat, una cumarina que inhibe la enzima histona deacetilasa 1 (HDAC1), lo cual induce a un aumento del ARN mensajero de HAMP y, por ende, una mayor cantidad de hepcidina. Otra forma de aumentar la hepcidina es mediante la melatonina, que ha mostrado que aumenta esta hormona en ratones⁴⁵.

En caso de disfunción cardíaca, en el futuro se podría probar N-acetil cisteína como terapéutico, una molécula que ha demostrado mejorar la disfunción cardíaca producida por sobrecarga de hierro en un modelo animal⁴⁶. Un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno evitará el daño a órganos y la subsecuente necesidad de trasplante, permitiendo una expectativa y calidad de vida normal^{1, 4, 8, 11}.

Con el fin de proteger el hígado, se podrían utilizar medicamentos que inhiban la ferroptosis, una forma intracelular de muerte celular dependiente del hierro, distinta de la apoptosis, la necrosis y la autofagia⁴⁷. Así como quelantes nanoterapéuticos, moléculas que tienen tamaños alrededor del nanómetro⁴⁸.

Guías de sociedades profesionales

Las guías internacionales vigentes^{38,49} contemplan una serie de recomendaciones para el estudio de pacientes con sospecha de hemocromatosis. La clasificación utilizada para el grado de evidencia se basa en el trabajo *Grading of Evaluation Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)* con modificaciones menores. La fuerza de las recomendaciones en el sistema GRADE es clasificable como fuerte (clase 1) o débil (clase 2). La calidad de la evidencia que respalda recomendaciones fuertes o débiles está designado por uno de tres niveles: alto (nivel A), moderado (nivel B) o de baja calidad (nivel C). A continuación, se puntualizan las recomendaciones consideradas más relevantes por los autores según las posibilidades diagnósticas y terapéuticas locales:

1. Todo paciente con hierro sérico, ferritina o índice de saturación de transferrina (IST) anormales se debe estudiar por hemocromatosis aún en ausencia de síntomas (A).
2. Todo paciente con enfermedad hepática debe ser evaluado por hemocromatosis (1B).
3. En un paciente con hallazgos clínicos sugestivos o antecedentes familiares, debe obtenerse IST y niveles de ferritina en lugar de una prueba única. Si cualquiera de los dos es anormal, es decir, IST superior o igual a 45% o ferritina encima del límite superior normal (en mujeres 150 ug/L y en hombres 200 ug/L), se recomienda realizar estudios moleculares de al menos el gen HFE (1B).
4. Las estrategias de diagnóstico con marcadores de hierro en suero deben ser dirigidas a grupos de alto riesgo como aquellos con antecedentes familiares de hemocromatosis hereditaria o sospecha de compromiso orgánico (1B).
5. Se recomienda el tamizaje con estudios de hierro y análisis mutacional del gen HFE en familiares en primer grado de pacientes con hemocromatosis hereditaria relacionada con el gen HFE para detectar enfermedad temprana y prevenir complicaciones (1A).
6. Se recomienda una biopsia hepática para estadificar el grado de enfermedad hepática en pacientes homocigotos C282Y o heterocigotos compuestos si las enzimas hepáticas (ALT, AST) están elevadas o si la ferritina es > 1000 ug / L (1B).

7. Se recomienda una biopsia de hígado para el diagnóstico y pronóstico en pacientes con marcadores fenotípicos de sobrecarga de hierro que no son homocigotos C282Y o heterocigotos compuestos (2C).
8. La biopsia hepática en casos de hemocromatosis hereditaria no relacionada con el gen HFE está recomendada para obtener datos sobre la concentración hepática de hierro junto con la tinción histopatológica de este, con el fin de determinar el grado de acúmulo, la distribución celular y la carga de hierro presente (2C).
9. Se recomienda que los pacientes con hemocromatosis hereditaria y sobrecarga de hierro se sometan a flebotomía terapéutica semanalmente, según sea tolerada (1A). La flebotomía debería alcanzar un nivel meta de ferritina de 50-100 ug/L (1B).
10. En ausencia de indicadores sugestivos de enfermedad hepática significativa, los pacientes homocigotos C282Y con ferritina < 1000 ug/L deben proceder a flebotomía sin necesidad de una biopsia de hígado (1B).
11. Los pacientes con daño en órganos blanco por sobrecarga de hierro deben someterse a flebotomía regular con un nivel objetivo de ferritina de 50-100 ug/L (1A).
12. Durante el tratamiento de la hemocromatosis hereditaria, los ajustes dietéticos son innecesarios. La suplementación con vitamina C e hierro se deben evitar (1C).
13. Los pacientes con hemocromatosis y sobrecarga de hierro deben ser monitoreados por reacumulación de hierro y someterse a una flebotomía de mantenimiento (1A). El nivel de ferritina objetivo debe ser de 50-100 ug/L (1B).
14. La flebotomía se encuentra recomendada en pacientes con sobrecarga de hierro no HFE que tienen una concentración hepática del metal mayor a 2500 ug/g de tejido seco (1B).
15. Se recomienda la quelación de hierro con mesilato de deferoxamina o deferasirox en pacientes con sobrecarga de hierro con síndromes diseritropoyéticos o anemia hemolítica crónica (1A).
16. El tamizaje poblacional para hemocromatosis hereditaria, tanto con marcadores serológicos como genéticos, no está recomendado, sino que debe efectuarse en forma dirigida (1B).

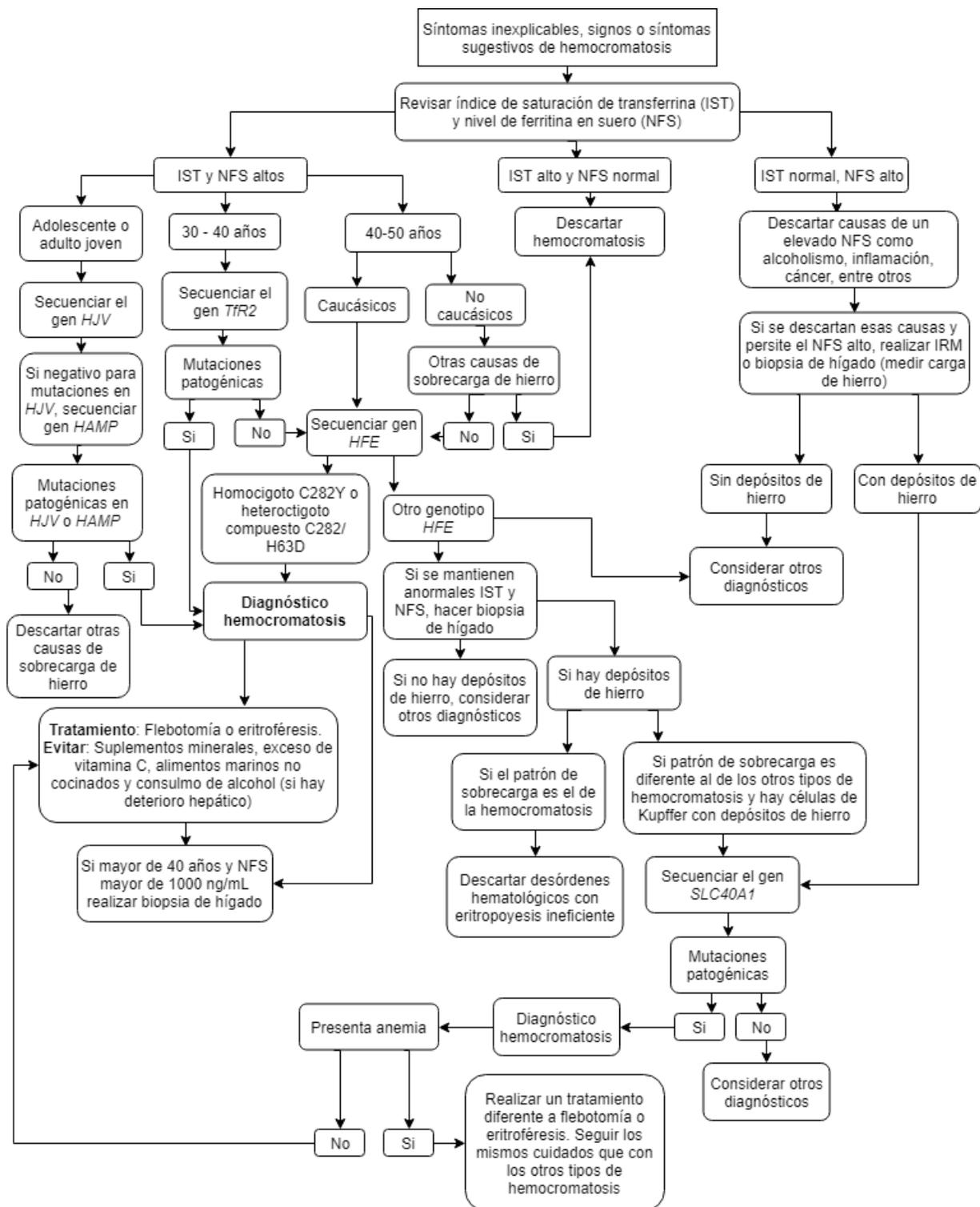


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de pacientes con hemocromatosis. Un índice de saturación de transferrina alto (IST) corresponde a valores $\geq 45\%$. El nivel de ferritina en suero (NFS) varía entre géneros, los valores altos son: en varones NFS ≥ 150 Qg/L, en mujeres NFS ≥ 120 Qg/L³⁸. El acrónimo IRM significa imagen de resonancia magnética, también conocido como tomografía por resonancia magnética.

Fuente: elaboración propia (2023).

Conclusiones y recomendaciones de los autores

La prevalencia de las hemocromatosis varía según la población, pero es suficientemente elevada para considerarla un problema de salud pública. Aunado a ello, la facilidad del tratamiento y el buen resultado de este, aumentan la necesidad de conocer la prevalencia de este trastorno en los países, con el fin de detectar a las personas en riesgo y tratarlas en forma preventiva lo más pronto posible. Además, se debe concientizar a la población sobre este trastorno, tomando en cuenta que el síntoma más común de la patología es la fatiga, manifestación frecuentemente desestimada por el personal médico y considerada por la población general como un problema de carencia de hierro, lo cual podría llevar al paciente a automedicarse con suplementos férricos y con ello empeorar la enfermedad. Las recomendaciones de manejo médico están diseñadas con el objetivo de dirigir al clínico en la valoración adecuada, orientada y objetiva, así como sugerir valores meta de fácil monitoreo con pruebas no invasivas orientadas a evitar el daño a órganos blanco y a la estabilidad clínica del paciente.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo..

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaczorowska-Hac B, Luszczuk M, Antosiewicz J, Ziolkowski W, Adamkiewicz-Drozynska E, Mysliwiec M, et al. HFE Gene Mutations and Iron Status in 100 Healthy Polish Children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. [Internet]. 2017 [Consultado 29 de abril 2023]; 39(5): e240-e243. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483977/>
2. Cimburová M, Putová I, Provazníková H, Pintérová D & Horák J. S65C and other mutation in the haemochromatosis Gen in the Czech population. *Folia Biología*. [Internet]. 2005 [Consultado 24 de junio 2023]; 51: 172-176. Disponible en: [http://utpo.lf1.cuni.cz/Data/files/Folia%20Biologica/Volume%2051%20\(2005\)%20No.%206/2005-51-172-176.pdf](http://utpo.lf1.cuni.cz/Data/files/Folia%20Biologica/Volume%2051%20(2005)%20No.%206/2005-51-172-176.pdf)
3. Shamas A. Primary Hereditary Haemochromatosis and Pregnancy. *GastroHep*. [Internet]. 2023 [Consultado 24 de junio 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2023/2674203>
4. Ramzan K, Imtiaz F, Al-Ashgar HI, AlSayed M, Sulaiman RA. Juvenile hemochromatosis and hepatocellular carcinoma in a patient with a novel mutation in the HJV gene. *European Journal of Medical Genetics*. [Internet]. 2017 [Consultado 6 de mayo 2023]. 60: (6):308-11 Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.03.011>
5. Sohail A, Naseem K, Khan A, Brown KE. S1386 The National Trends and Hospitalizations of Patients with Hereditary Hemochromatosis in the United States: Insights From the National Inpatient Sample. *Official journal of the American College of Gastroenterology*. [Internet]. 2022 [Consultado 24 de junio

- 2023]. ACG, 117(10S), e993-e994. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2022/10002/S1386_The_National_Trends_and_Hospitalizations_of.1386.aspx
6. Hasan SM, Farrell J, Borgaonkar M. C282Y/H63D Compound Heterozygosity Is a Low Penetrance Genotype for Iron Overload-related Disease. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. [Internet]. 2022 [Consultado 6 de mayo 2023]. 5(5), 240-247. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcag/article/5/5/240/6651012>
 7. Nielsen P, Carpinteiro S, Fischer R, Cabeda, JM, Porto G, Gabbe EE. Prevalence of the C282Y and H63D mutations in the HFE gene in patients with hereditary haemochromatosis and in control subjects from Northern Germany. *British journal of haematology*. [Internet]. 1998 [Consultado 30 de julio 2023]. 103, 842-845. Disponible en: DOI: [doi/10.1046/j.1365-2141.1998.01037.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.01037.x)/abstract
 8. Rivard SR, Mura C, Simard H, Simard R, Grimard D, Le Gac G, et al. Mutation analysis in the HFE gene in patients with hereditary haemochromatosis in Saguenay-Lac Saint Jean (Quebec, Canada). *British journal of haematology*. [Internet]. 2000 [Consultado 24 de junio 2023]. 108(4), 854-858. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.01954.x>
 9. Tsui W, Lam P, Lee K, Ma K, Chan Y, Wong M, et al. The C282Y mutation of the HFE gen is not found in Chinese haemochromatotic patients: multicentre retrospective study. *HKMJ*. [Internet]. 2000 [Consultado 6 de mayo 2023]. 6(2), 153-158. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/c21f/065258de069e27782cc5e96bce2c674dde98.pdf>
 10. Guix P, Picornell A, Parera M, Galmes A, Obrador A, Ramon MM, et al. Distribution of HFE C282Y and H63D mutations in the Balearic Islands (NE Spain). *Clinical genetics*. [Internet]. 2002 [Consultado 6 de mayo 2023]. 61(1), 43-48. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2002.610109.x>
 11. Guix P, Picornell A, Parera M, Tomas C, Muncunill J, Castro JA, et al. Prevalence of the C282Y mutation for haemochromatosis on the Island of Majorca. *Clinical genetics*. [Internet]. 2000 [Consultado 8 de julio 2023]. 58(2), 123-128. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2000.580206.x>
 12. Tsuchihashi Z, Hansen SL, Quintana L, Kronmal GS, Mapa FA, Feder JN, et al. Transferrin receptor mutation analysis in hereditary hemochromatosis patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. [Internet]. 1998 [Consultado 13 de mayo 2023]. 24(3), 317-21. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1006/bcmd.1998.0199>
 13. Mura C, Ragueneas O, Férec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood*. [Internet]. 1999 [Consultado 30 de julio 2023]. 93(8), 2502-2505. Disponible en: DOI: [10.1182/blood.v93.8.2502](https://doi.org/10.1182/blood.v93.8.2502)
 14. Ryan E, O'Keane C, Crowe J. Hemochromatosis in Ireland and HFE. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. [Internet]. 1998 [Consultado 13 de mayo 2023]. 24(4), 428-432. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1006/bcmd.1998.0211>
 15. De Marco F, Liguori R, Giardina M, D'Armiento M, Angelucci E, Lucariello A et al. High prevalence of non-HFE gene-associated haemochromatosis in patients from southern Italy. *Clinical chemistry and laboratory medicine, Clin Chem Lab Med*. [Internet]. 2004 [Consultado 13 de mayo 2023]. 42(1), 17-24 15. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.005>
 16. UK Haemochromatosis Consortium. A simple genetic test identifies 90% of UK patients with haemochromatosis. *Gut*. [Internet]. 1997 [Consultado 6 de mayo 2023]. 41(6), :841-4. Disponible en: DOI: [http://dx.doi.org/10.1136/gut.41.6.841](https://doi.org/10.1136/gut.41.6.841)

17. Eckerström C, Frändberg S, Lyxe L, Pardi C, Konar J. Evaluation of a screening program for iron overload and HFE mutations in 50,493 blood donors. *Annals of Hematology*. [Internet]. 2020 [Consultado 30 julio 2023]. 99, 2295-2301. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-020-04146-8>
18. Ribeiro TF, Rios JO, Domingos CRB. DIFFERENCES IN THE FREQUENCY OF POLYMORPHISMS IN THE HFE GENE (H63D AND C282Y) IN A POPULATION GROUP FROM NORTHWEST SÃO PAULO, BRAZIL. *Hematology*. [Internet]. 2022 [Consultado 24 de junio 2023]. *Transfusion and Cell Therapy*, 44, S2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.004>
19. Choi S, Min W, Chun S, Park H, Kim J, Park C, Chi H. Frequencies of C282Y and H63D mutations and transferrin saturation indices in the Korean population. *Clin Chem Lab Med*. [Internet]. 2002 [Consultado 22 de julio 2023]. 40(7), 689-92. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2002.118>
20. Larsen LE, Ellervik C, Appleyard M, Nordestgaard BG, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A. Prevalence of hemochromatosis-associated mutations in the hemochromatosis gene in the Danish population. *Ugeskrift for laeger*. [Internet]. 2002 [Consultado 30 julio 2023]. 164(39), 4545-4547. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/12380399>
21. Aranda N, Viteri FE, Fernández-Ballart J, Murphy M, Arija V. Frequency of the hemochromatosis gen (HFE) 282C→ Y, 63H→ D, and 65S→ C mutations in a general Mediterranean population from Tarragona, Spain. *Annals of hematology*. [Internet]. 2007 [Consultado 30 julio 2023]. 86(1), 17-21. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-006-0179-0>
22. Pärlist P, Mikelsaar A V, Tasa G, Beckman L. The frequency of C282Y and H63D mutations in Hemochromatosis gene in native Estonians. *European journal of epidemiology*. [Internet]. 2001 [Consultado 20 de mayo 2023]. 17(3), 213-216. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1017951314164>
23. Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hutton, RD et al. HFE mutations, iron deficiency and overload in 10 500 blood donors. *British journal of haematology*. [Internet]. 2001 [Consultado 12 de mayo 2023]. 114(2), 474-484. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02949.x>
24. Elghawi LM, Mahanna, KH, Bashein, AM. Prevalence of H63D and C282Y mutations in hereditary hemochromatosis (HFE) gene in Tripoli region of Libya. *Libyan Journal of Medical Sciences*. [Internet]. 2021 [Consultado 24 de junio 2023]. 5(2), 49-55. Disponible en: https://journals.lww.com/ljms/Fulltext/2021/05020/Prevalence_of_H63D_and_C282Y_Mutations_in.3.aspx
25. Broderstad AR. Iron status and prevalence of hereditary haemochromatosis in a multiethnic population in northern Norway. *International Journal of Circumpolar Health*. [Internet]. 2008 [Consultado 24 de junio 2023]. 67(2-3), 288-230. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.3402/ijch.v67i2-3.18288>
26. Trifa A, Popp R, Militaru M, Farcas M, Crisan T, Gana I, et al. HFE Gen C282Y, H63D and S65C mutations frequency in the Transylvania Region, Romania. *J Gastrointestin Liver Dis*. [Internet]. 2012 [Consultado 24 de junio 2023]. 21(2), 177-180. Disponible en: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/41771820/HFE_gene_C282Y_H63D_and_S65C_mutations_f20160130-1816-3ng9c9-libre.pdf?1454159037=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DHFE_gene_C282Y_H63D_and_S65C_mutations_f.pdf&Expires=1693415616&Signature=T6mi0IJ-yOI6xsO7wSjIKJpT

29EwOF-8eJs6gJ2EijGDcoKpU3tjz4SqahrEbtPghz3WZjVluRNvA6gvDVMBg2ONyI9OqOHla7WJOVWKZ-pNVMCs

27. Sassi R, Hmida S, Kaabi H, Hajje A, Abid A, Abdelkefi S et al. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the haemochromatosis (HFE) gene in Tunisian population. In *Annales de genetique*. [Internet]. 2004 [Consultado 29 de abril]. 47(4), 325-330. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anngen.2004.05.001>
28. Cordero C. Frecuencia de las mutaciones C282Y y H63D en el gen HFE asociado a la hemocromatosis hereditaria en familiares y pacientes con hemocromatosis, cirrosis criptogénica y diabetes tipo I que acuden a los servicios del hospital San Juan de Dios, Costa Rica [Tesis de Maestría]. Universidad de Costa Rica, 2010 [Consultado 29 de abril]. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/2341/1/32443.pdf2023>. Disponible en:
29. Das SK, Patel VB, Basu R, Wang W, DesAulniers J, Kassiri Z, et al. Females are protected from iron overload cardiomyopathy independent of iron metabolism: key role of oxidative stress. *Journal of the American Heart Association*. [Internet]. 2017 [Consultado 24 de junio 2023]. 6(1), e003456. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003456>
30. Lee PL, Beutler E, Rao SV, Barton JC. Genetic abnormalities and juvenile hemochromatosis: mutations of the HJV gene encoding hemojuvelin. *Blood*. [Internet]. 2004 [Consultado 24 de junio 2023]. 103(12), 4669-4671. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-01-0072>
31. Matthes T, Aguilar P, Pizzi L, Darbellay R, Rubbia L, Giostra E, et al. Severe hemochromatosis in a Portuguese family associated with a new mutation in the 5' -UTR of the HAMP gene. *Blood*. [Internet]. 2004 [Consultado 24 de junio 2023]. 104 (7), 2181-3. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-01-0332>
32. Barton JC, Rivers CA, Niyongere S, Bohannon SB, Acton RT. Allele frequencies of hemojuvelin gene (HJV) I222N and G320V missense mutations in white and African American subjects from the general Alabama population. *BMC medical genetics*. [Internet]. 2004 [Consultado 20 de mayo 2023]. 5, 1-5. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-5-29>
33. Flores SR, Wang X, Ha J, Doguer C, Wang T, Collins JF. Characterization of a Hepcidin Knockout Rat, a Novel Model of Iron Overload. *The FASEB Journal*. [Internet]. 2017 [Consultado 24 de junio 2023]. 1; 31. Disponible en: https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.31.1_supplement.637.6
34. Peters TMA, Meulders AFM, Redert K, Cuijpers MLH, Rennings AJM, Janssen MCH et al. TFR2-related haemochromatosis in the Netherlands: a cause of arthralgia in young adulthood. *The Netherlands journal of medicine*. [Internet]. 2017 [Consultado 20 de mayo 2023]. 75(2), 56-64. Disponible en: <https://njmonline.nl/getpdf.php?id=1813>
35. Majore S, di Patti MC, Valiante M, Polticelli F, Cortese A, Di Bartolomeo S, et al Characterization of three novel pathogenic SLC40A1 mutations and genotype/phenotype correlations in 7 Italian families with type 4 hereditary hemochromatosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. [Internet]. 2018 [Consultado 24 de junio 2023]. Feb 1;1864(2), 464-70. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.11.006>
36. Zhang W, Li Y, Xu A, Ouyang Q, Wu L, Zhou D et al China Registry of Genetic/Metabolic Liver Diseases (CR-GMLD) Group. Identification of novel non-HFE mutations in Chinese patients with

- hereditary hemochromatosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. [Internet]. 2022 [Consultado 30 de julio 2023]. 17(1), 216. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-022-02349-y>
37. Zhan J, Li J, Wu Y, Wu P, Yu Z, Cui P, Liu C. Chromatin-Associated Protein Sugs2 Involved in mRNA Alternative Splicing During Mouse Spermatogenesis. *Frontiers in Veterinary Science*. [Internet]. 2021 [Consultado 24 de junio 2023]. 8, 754021. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.754021/full>
 38. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. [Internet]. 2011 [Consultado 29 de abril 2023]. Jul; 54(1), 328-43. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.24330>
 39. Mueller J, Raisi H, Rausch V, Simons D, Ziener C, Schlemmer H, et al. Comparison between room-temperature susceptometry and MRI with respect to the cell-specific detection of liver iron. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. [Internet]. 2018 [Consultado 24 de junio 2023]. 56(01), A2-21. Disponible en: DOI: [10.1055/s-0037-1612710](https://doi.org/10.1055/s-0037-1612710)
 40. Henninger B, Zoller H, Kannengiesser S, Zhong X, Jaschke W, Kremser C. 3D Multiecho Dixon for the Evaluation of Hepatic Iron and Fat in a Clinical Setting. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. [Internet]. 2017 [Consultado 24 de junio 2023], 1-8. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.25630>
 41. Weiskirchen R, Kim P, Weiskirchen S, Uerlings R, Kueppers A, Stellmacher F, et al. Quantification of hepatic liver iron overload with laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (LA-ICP-MS). *Zeitschrift für Gastroenterologie*. [Internet]. 2019 [Consultado 24 de junio 2023]. 57(01), P1-50. Disponible en: DOI: [10.1055/s-0038-1677110](https://doi.org/10.1055/s-0038-1677110)
 42. Rombout-Sestrienkova E, Winkens B, Essers BA, Nieman FH, Noord PA, Janssen MC, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial. *Transfusion*. [Internet]. 2016 [Consultado 24 de junio 2023]. 56(1), 261-270. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.13328>
 43. Porter JB, Scrimgeour A, Martinez A, James L, Aleku M, Wilson R, et al. SLN124, a GalNAc conjugated 19-Mer double-stranded siRNA reduces iron and increases hepcidin levels of healthy volunteers in a phase 1 clinical study. *Blood*. [Internet]. 2021 [Consultado 24 de junio 2023]. 138, 2009. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121039689>
 44. Vadolas J, Ng G. Z, Kysenius K, Crouch P. J, Dames S, Eisermann, M, et al. SLN124, a GalNac-siRNA targeting transmembrane serine protease 6, in combination with deferiprone therapy reduces ineffective erythropoiesis and hepatic iron-overload in a mouse model of β -thalassaemia. *British Journal of Haematology*. [Internet]. 2021 [Consultado 24 de junio 2023]. 194(1), 200-210. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bjh.17428>
 45. Park WR, Choi B, Kim YJ, Kim YH, Park MJ, Kim DI, et al. Melatonin regulates iron homeostasis by inducing hepcidin expression in hepatocytes. *International Journal of Molecular Sciences*. [Internet]. 2022 [Consultado 24 de junio 2023]. 23(7), 3593. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/7/3593>
 46. Wongjaikam S, Kumfu S, Khamseekeaw J, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Restoring the impaired cardiac calcium homeostasis and cardiac function in iron overload rats by the combined deferiprone

- and N-acetyl cysteine. *Scientific Reports*. [Internet]. 2017 [Consultado 24 de junio 2023]. 7, 1-11. Disponible en: DOI: 10.1038/srep44460
47. Lu Y, Hu J, Chen L, Li S, Yuan M, et al. Ferroptosis as an emerging therapeutic target in liver diseases. *Frontiers in Pharmacology*. [Internet]. 2023 [Consultado 30 de julio 2023]. 14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1196287/full>
48. Abbina S, Abbasi U, Gill A, Leitch H, Kizhakkedathu JN. Active transport nanochelators for the reduction of liver iron burden in iron overload. *Journal of Controlled Release*. [Internet]. 2022 [Consultado 24 de junio 2023]. 350, 857-869. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016836592200579X>
49. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. [Internet]. 2019 [Consultado 24 de junio 2023]. Dec;114(12),1927. Disponible en: DOI: 10.14309/ajg.0000000000000315

