

LIBA:

A LA VANGUARDIA DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DESDE LAS AULAS DE UCIMED

VOLUMEN 8

NÚMERO 3
JULIO/AGOSTO/SEPTIEMBRE
ISSN 2215-4949

REDIB

DOAJ

latindex



2024



UCIMED

CIENCIA & SALUD

UCIMED

INCISA

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

VOLUMEN 8

NÚMERO 2
ABRIL / MAYO / JUNIO
ISSN 2215-4949

2024

REDIB

DOAJ

latindex



UCIMED

CIENCIA & SALUD

UCIMED

FELIZ NAVIDAD Y PRÓSPERO AÑO NUEVO

DE PARTE DE LA REVISTA **CIENCIA & SALUD**
UCIMED



UCIMED

CRÉDITOS

Dirección Editorial.

Editor en jefe: Dr. Sebastián Ospina Henao

Consejo de Redacción.

PhD. Mario Castillo Sánchez

MBA. Adriana Nanne García

Dra. Karla Mora Rodríguez

Dra. María Virginia Cozzi

Comité Científico Asesor.

PharmD. Adriana Bolaños Carpio

Dra. Adriana Estrada Norza

Dr. Adrián Guzmán Rodríguez

Dra. María José Morales Calderón

Dra. María Luisa Ávila Agüero

ÍNDICE

- Actualización en los métodos de tratamientos convencionales, innovadores y en desarrollo para infarto agudo al miocardio y sus complicaciones.....7
- Errores diagnósticos: reflexiones sobre la importancia de la precisión en medicina genética17
- Uso de productos capilares y su relación con el desarrollo de cáncer en mujeres, revisión bibliográfica 33
- Hemorragia digestiva alta: orientación diagnóstica y conducta actual sobre las estrategias terapéuticas, revisión bibliográfica 41
- Fisiopatología, evaluación y estrategias terapéuticas de la cistitis intersticial, una causa de dolor pélvico crónico 51
- Valor predictivo del Índice Neutrófilos - Linfocitos en lesionados ancianos con quemaduras severas. Hospital Calixto García, Habana, Cuba 63
- Diagnóstico y tratamiento de encefalitis límbica: a propósito de un caso médico-legal 73
- Complicaciones clínicas del tratamiento con opioides 83
- Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) en la infancia: análisis de la situación en Costa Rica para una mejor visibilización y diagnóstico 91

Actualización en los métodos de tratamientos convencionales, innovadores y en desarrollo para infarto agudo al miocardio y sus complicaciones

Update on conventional, innovative and developing treatment methods for acute myocardial infarction and its complications

Adriana Otero González¹, Mariana Quesada Porras², Rodrigo Torres Rojas³, Martina Ugueto⁴.

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

✉ Contacto de correspondencia: Adriana Otero González adrianaotero Gonzalez@gmail.com

RESUMEN

La cardiopatía isquémica es una afección grave causada por la falta de flujo sanguíneo y de oxígeno al corazón, siendo una de las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo. Ciertos factores de riesgo predisponen a esta condición como la genética, la dieta, el sedentarismo y el tabaquismo. El enfoque principal del tratamiento enfatiza la importancia de restaurar el flujo sanguíneo al tejido afectado lo antes posible. Se describen diferentes tratamientos convencionales como la administración de oxígeno, nitratos y betabloqueadores y se explican las estrategias de reperfusión coronaria para pacientes con diferentes tipos de infarto agudo al miocardio. Se enfatiza en los diferentes tratamientos innovadores en desarrollo, como el uso de hidrogel de matriz extracelular y terapia con células madre, que muestran prometedores resultados en la mejora de la función cardíaca y de la recuperación en pacientes después de un infarto. La bioingeniería del tejido cardíaco mediante la impresión 3D, tiene la capacidad para simular ciertas características funcionales del tejido cardíaco. Se presentan resultados de estudios que exploran la posibilidad de construir tejido cardíaco artificial utilizando células madre pluripotentes inducidas y tecnología de impresión 3D, siendo esta una posible alternativa al trasplante de corazón. Se expone la evolución en el tratamiento del infarto agudo al miocardio, incluyendo enfoques en la restauración y recuperación del tejido dañado y la regeneración cardíaca, lo que sugiere un futuro prometedor en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con cardiopatía isquémica.

Palabras clave: isquemia miocárdica, bioimpresión 3D, andamiaje, hidrogel de matriz extracelular, células madre.

Cómo citar:

Otero González, A., Quesada Porras, M., Torres Rojas, R., & Ugueto, M. Actualización en los métodos de tratamientos convencionales, innovadores y en desarrollo para infarto agudo al miocardio y sus complicaciones. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i4.745>

ABSTRACT

Ischemic heart disease is a serious condition caused by a decrease of blood flow and oxygen to the heart, being one of the leading causes of death and disability worldwide.

Recibido: 20/Nov/2023

Aceptado: 30/Oct/2024

Publicado: 13/Dic/2024



Certain risk factors predispose to this condition such as genetics, diet, sedentary lifestyle and smoking. The main focus of treatment emphasizes the importance of restoring blood flow to the affected tissue as soon as possible. Different conventional treatments are described, such as the administration of oxygen, nitrates and beta-blockers and coronary reperfusion strategies for patients with different types of acute myocardial infarction. Emphasis is placed on the different innovative treatments in development, such as the use of extracellular matrix hydrogel and stem cell therapy, which show promising results in improving cardiac function and recovery in patients after a heart attack. Bioengineering of cardiac tissue through 3D printing has the ability to simulate certain functional characteristics of cardiac tissue. Results of studies that explore the possibility of constructing artificial heart tissue using induced pluripotent stem cells and 3D printing technology are presented, this being a possible alternative to heart transplantation. The evolution in the treatment of acute myocardial infarction is presented, including approaches in the restoration and recovery of damaged tissue and cardiac regeneration, suggesting a promising future in improving the quality of life of patients with ischemic heart disease.

Keywords: acute myocardial infarction, 3D bioprinting, scaffold, extracellular matrix hydrogel, stem cells

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es un trastorno médico que se produce cuando el miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre y oxígeno, dado por un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la demanda a dicho tejido ^[1]. Esta condición es causada generalmente por la ruptura de una placa aterosclerótica, erosión, fisura o disección de las arterias coronarias. Como consecuencia, este periodo de hipoxia en el músculo cardíaco puede resultar en daño irreversible o inclusive muerte de las células ^[2]. El cuadro clínico se presenta clásicamente como un dolor precordial típico, que no se modifica con movimientos musculares o posturas. Entre los datos importantes de la presentación de la patología está la irradiación a zonas como el cuello, mandíbula, hombro, brazo, muñeca o la espalda ^[3].

No obstante, la importancia de esta patología va más allá de sus implicaciones a nivel celular, ya que esta condición es una de las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo. Su prevalencia varía con respecto a la región y a los factores de riesgo. Ambos sexos se ven afectados, sin embargo, los hombres tienden a experimentarlo en una edad más temprana ^[3]. Dentro de los factores de riesgo para esta patología se encuentra la dieta, estilos de vida sedentarios, genética, hipertensión, diabetes, tabaquismo y antecedentes familiares de enfermedades cardíacas ^[1]. Las complicaciones del infarto agudo al miocardio pueden ser severas tales como la insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, ruptura del músculo cardíaco, formación de coágulos, entre otras ^[3]. En el ámbito clínico, los principales indicadores de pronóstico en individuos con infarto agudo al miocardio son la edad, el estado funcional del ventrículo izquierdo, la localización y gravedad de la estenosis coronaria y la gravedad de la isquemia miocárdica ^[1].

Las terapias convencionales implican la restauración del flujo sanguíneo al tejido afectado lo antes posible en conjunto con la necesidad de modificar los factores de riesgo. Principalmente, se realiza la intervención coronaria percutánea en conjunto al manejo médico que se le brinda al paciente ^[1,4]. En los últimos años se han desarrollado técnicas innovadoras para el tratamiento de esta patología, incluyendo la terapia celular ^[3]. Este artículo tiene la finalidad de describir los diferentes métodos de tratamientos usados actualmente para infarto agudo al miocardio así como los posibles tratamientos innovadores y aquellos que están en fase de desarrollo.

MATERIALES Y MÉTODOS

En esta revisión bibliográfica se utilizaron bases de datos como google scholar, Pubmed, New England Journal of Medicine y EBSCO. La búsqueda se realizó durante el II semestre del 2023.

Como criterios de inclusión, se tomó en cuenta que los artículos hubiesen sido publicados en los últimos seis años (2018-2023), escritos en inglés o en español y que fuesen referentes al área de cardiología, específicamente al tratamiento del infarto agudo al miocardio o sus complicaciones. Los criterios de exclusión fueron publicaciones con más de 6 años de publicadas y que aunque hablaran de innovación, no fueran pertinentes al área de cardiología. Palabras clave en la búsqueda de artículos para esta investigación fueron isquemia miocárdica, síndrome coronario agudo, bioimpresión 3D, ingeniería de tejidos, medicina regenerativa, andamiaje, hidrogel de matriz extracelular y células madre. También se utilizaron los operadores booleanos “y” y “o”.

Tratamiento tradicional y recomendaciones Internacionales en IAM

Las Guías de manejo para Síndrome Coronario Agudo (SCA) 2023 de la Sociedad Europea de Cardiología, en el tratamiento farmacológico del infarto agudo al miocardio (IAM) describe como manejo inicial, la administración de oxígeno en pacientes que presentan una saturación menor a 90%, ya que si el paciente no está hipóxico no se asocia beneficio clínico y no se recomienda. Con respecto al uso de nitratos, es útil para resolver los síntomas isquémicos, este no sirve como método diagnóstico, y no se debe administrar a pacientes hipotensos, con una bradicardia o taquicardia marcada, infarto en cámaras derechas, o pacientes con estenosis aórtica. En el manejo del dolor se recomienda el uso de opioides, a pesar de que pueden enlentecer la absorción gastrointestinal de medicamentos orales, como los antiagregantes plaquetarios. Como alternativa se pueden considerar otros analgésicos como óxido nitroso/oxígeno más acetaminofén/paracetamol intravenoso, aunque son menos efectivos que los opioides como la morfina. Además, se ha demostrado en estudios de pequeña escala, que la morfina IV podría reducir el daño miocárdico y microvascular ^[5].

La administración temprana de beta-bloqueadores intravenosos se asocia a una disminución de fibrilación ventricular y obstrucción microvascular. Sin embargo, no todos los beta bloqueadores han demostrado el mismo efecto cardioprotector, y el que ha demostrado más beneficios es el metoprolol. Los betabloqueadores son de uso seguro en pacientes sin signos de insuficiencia cardíaca aguda ^[5,6].

La selección de la estrategia invasiva y la terapia de reperfusión en pacientes con SCA depende de factores como la evaluación inicial del ECG, el contexto clínico y la estabilidad hemodinámica. Los pacientes se dividen en aquellos con infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) y sin elevación del segmento ST (IAMSEST). Para los pacientes con IAMCEST, se recomienda una terapia de reperfusión inmediata, ya sea mediante intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o fibrinólisis si la ICP no es posible dentro de los primeros 120 minutos desde el diagnóstico. Y a pacientes con IAMSEST se recomienda una estrategia invasiva durante la hospitalización y si presentan algún factor de riesgo se debe hacer de forma inmediata ^[5].

El tratamiento antitrombótico es fundamental en el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo. La elección y combinación de terapias específicas, el momento de iniciar el tratamiento y su duración depende de diversos factores del paciente y del procedimiento. Las decisiones de tratamiento deben ser tomadas evaluando los beneficios de la terapia antitrombótica en comparación con el riesgo de sangrado, incluido el sangrado grave y potencialmente mortal. La terapia antitrombótica tiene múltiples beneficios como la prevención de coágulos sanguíneos, reducción del tamaño del infarto, mejora de los síntomas, la prevención de complicaciones graves y la mejora de los resultados a largo plazo ^[5,7].

Con respecto a la terapia de reperfusión coronaria hay dos indicaciones principalmente. La primera es mejorar los síntomas de angina en cuadros persistentes a pesar de tratamiento médico. Y la segunda indicación es

disminuir el índice de mortalidad en pacientes con coronariopatía grave y extensa. Estudios han demostrado que pacientes con angina que se logra controlar con tratamiento médico pueden postergarse las intervenciones invasivas como lo es la reperfusión coronaria. En comparaciones entre la Intervención Coronaria Percutánea (PCI) y Cirugía de Derivación de Arterias Coronarias (CABG) se ha demostrado que cuando la enfermedad coronaria es extensa el resultado es similar en ambas intervenciones. No obstante, en casos de enfermedad coronaria extensa la CABG ha demostrado mejores resultados ^[8].

Las terapias que existen actualmente del manejo de IAM ayudan a prevenir las complicaciones de este, sin embargo estas siguen presentando una alta morbimortalidad. Las complicaciones mecánicas representan un porcentaje bajo gracias a la terapia de reperfusión, aun así, son una amenaza para la vida de los pacientes. Estas se presentan con un compromiso hemodinámico grave que requiere una intervención inmediata. Entre estas las más comunes son ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo, ruptura ventricular septal, ruptura del músculo papilar, pseudoaneurisma y aneurisma verdadero. El manejo para estas varía, pero se basa en una combinación de terapia médica y soporte circulatorio y como tratamiento definitivo la cirugía ^[9].

La insuficiencia cardíaca representa una de las complicaciones más comunes del IAM, esta ocurre como consecuencia de la muerte de los cardiomiocitos y formación del tejido cicatrizal, que resulta en remodelamiento cardíaco. Este remodelamiento cambia la geometría ventricular, lo que lleva a un adelgazamiento de las paredes ventriculares, regurgitación mitral y aún más pérdida de células miocárdicas. La insuficiencia cardíaca como complicación se puede observar durante la hospitalización o luego del egreso del paciente, inclusive años después. El diagnóstico temprano en estos pacientes es sumamente importante para disminuir la morbimortalidad y mejorar el pronóstico de los pacientes. El objetivo del tratamiento de la insuficiencia cardíaca se basa en mantener la fracción de eyección y disminuir la sintomatología del paciente. Actualmente se continúa investigando diferentes abordajes para esta patología, buscando preservar la funcionalidad ventricular y así mejorar el pronóstico de los pacientes ^[10].

Avances científicos y clínicos para manejo de IAM y sus complicaciones

En cuanto a tratamientos para el IAM y sus complicaciones, además de las técnicas convencionalmente utilizadas, discutidas anteriormente, se han logrado avances científicos en nuevos estudios que proponen modalidades de tratamiento alternativo. Estas pueden significar un gran cambio en la sobrevida y la calidad de vida de pacientes que han sufrido este padecimiento. A continuación se revisan varios artículos encontrados que describen tratamientos en desarrollo que todavía no se usan de manera amplia en la práctica clínica ni se han adjuntado a la mayoría de sistemas de salud en el mundo, pero que ya están siendo utilizados en humanos, con gran éxito.

En Estados Unidos se realizó el primer estudio en humanos donde se emplea el uso de un hidrogel de matriz extracelular inyectable, desarrollado a partir de matriz extracelular miocárdica descelularizada de porcinos, en pacientes con IAM temprano y tardío. Los autores se plantearon dos objetivos. El primero corresponde a investigar la seguridad y viabilidad de una dosis única de VentriGel administrada mediante múltiples inyecciones endomiocárdicas secuenciales. El segundo objetivo plantea investigar la eficacia preliminar de VentriGel mediante la medición de los cambios en varios parámetros desde el inicio hasta los 3 y 6 meses después del procedimiento ^[11].

Dentro de los resultados acerca de la seguridad, se describe que fue bien tolerado, y no se registraron fallecimientos ni pacientes que abandonaran el estudio. No se informó ningún evento adverso definitivamente relacionado con VentriGel ni con el procedimiento de mapeo/inyección. Los resultados respecto a la eficacia, se evaluaron con una prueba de caminata de 6 minutos en el inicio y en las visitas de seguimiento de 3 y 6 meses. En el cohorte total, el tratamiento con VentriGel aumentó significativamente la distancia máxima de caminata con el tiempo posterior a la inyección a los 3 y 6 meses. Este aumento corresponde con mejoras en la clase funcional NYHA y en la puntuación de calidad de vida según el cuestionario MLWHFQ. A su vez, se evaluó la función cardíaca mediante resonancia magnética a los 3 y 6 meses en citas de control y demostró

(en 11 de los 14 pacientes a los 6 meses) que el volumen al final de la diástole o el volumen al final de la sístole se mantuvo igual o disminuyó comparado con el valor basal ^[11].

Recientemente, ha surgido la terapia con células madre para el infarto al miocardio. En una revisión bibliográfica realizada por R. G. Carbone, et al. en donde recopilaron estudios clínicos que han utilizado células madre en lesiones de infarto al miocardio, lograron constatar que estas ofrecen una mejora en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Esto debido a múltiples mecanismos tales como diferenciación de las células madre a cardiomiocitos, crecimiento de los cardiomiocitos todavía viables mediada por citoquinas, estimulación de células madre cardíacas residentes, inducción de fusión entre las células madre inyectadas y cardiomiocitos locales e interacciones entre células endoteliales y cardiomiocitos. Estos mecanismos permiten una mejor regeneración metabólica y perfusión con un aumento en la capacidad de consumir oxígeno y tolerar esfuerzo, de la zona lesionada por el infarto ^[12].

En numerosos estudios se ha encontrado que el trasplante intracoronario de células madre autólogas, confiere una mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mejor movimiento y velocidad de la pared ventricular, reducción de los volúmenes de fin de sístole y fin de diástole, además de disminución del tamaño de la lesión de infarto. Es importante recalcar que la mayoría de estas mejoras se evidencian en promedio a la marca de los 4 a 6 meses después del tratamiento. Además, varios estudios han validado este procedimiento como efectivo y seguro en infarto agudo al miocardio, además de reducir el riesgo de muerte después del infarto ^[12].

Otros estudios no han reportado la misma efectividad de este tratamiento. Algunos de estos mencionan que la terapia con células madre no tuvo un efecto en la prevención o disminución de eventos de reestenosis o arritmias. Otros no reportan mejoría del todo entre pacientes tratados con células madre y un grupo control. Incluso sugieren que este tratamiento simplemente agiliza el tiempo de recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, logrando el mismo resultado que el grupo control, pero en menos tiempo. Esta discrepancia entre estudios se puede deber a factores que cambian entre estudios. Entre ellos se encuentra el uso de diferentes tipos de células madre (hematopoyéticas o mesenquimales) y las diferentes dosis o cantidad de células madre utilizadas. De esta manera, según los estudios analizados, se logra concluir que las células madre mesenquimales tienen mejor potencial de diferenciación por lo que pueden proveer mayor beneficio. Además, se reportan mejores resultados al utilizar mayor dosis de células madre. Estos valiosos puntos de mejora para futuros ensayos clínicos, permitirán continuar con el desarrollo formal de esta terapia, basada en evidencia científica clara y reproducible ^[12].

En un estudio reciente, realizado por Aceves JL, et al, se tuvo el objetivo de determinar si la inyección local de células madre hematopoyéticas CXCR4+ tenía la capacidad de restaurar la funcionalidad del tejido miocárdico que había sido dañado en un infarto al miocardio. Al seguir a los pacientes por 6 y 12 meses después del procedimiento quirúrgico, se encontraron resultados realmente prometedores ^[13].

Se evidenció una mejoría clínica con respecto a la clasificación NYHA, que en los pacientes pasó de ser grado III a grado I. Por medio de un ecocardiograma, se documentó una mejoría en la fracción de eyección de un promedio de un 33% antes, a un 50% a los 6 meses después. Además, los valores de la prueba de esfuerzo en estos pacientes pasaron de un rango de -3/-9%, a una mejoría de un rango de -18/-22%. También es de valor mencionar que se utilizó imagenología médica de última tecnología tipo G-SPECT, en la que se visualizó la desaparición de las lesiones de infarto crónico en las zonas previamente documentadas. De esta manera, se evidencia un gran avance ya aplicado en pacientes, que confirma que la inyección local de células madre hematopoyéticas CXCR4+ tiene un claro impacto positivo tanto en la clínica como en parámetros fisiológicos, en pacientes con lesiones de infarto al miocardio crónico ^[13].

Futuro en el tratamiento de IAM y sus complicaciones

Hasta ahora, la tecnología de impresión 3D con PolyJet y otros métodos ha logrado una apariencia geométrica y anatómica precisa. Sin embargo, no se ha logrado replicar con exactitud la función mecánica de cada uno de los tejidos. Por ende, la bioingeniería del tejido cardíaco en desarrollo tiene como propósito reparar y regenerar los daños producidos por IAM y sus complicaciones, la nueva meta de esta es la simulación de las propiedades biomecánicas del tejido humano [14,15].

Por otro lado, en un estudio realizado en Korea, cuyo objetivo es comparar de manera cuantitativa y cualitativa el material impreso 3D en Polyjet con miocardio porcino para evaluar puntos como la distensibilidad, punción, complianza, sutura y rendimiento de corte, los científicos concluyeron que el material impreso tiene una gran capacidad para simular ciertas características del tejido cardíaco, sin embargo todavía tiene muchas limitaciones. En cuanto a la distensibilidad, el tejido impreso es muy competente simulando esta propiedad del tejido miocárdico porcino. La mayor diferencia que se encontró fue la variabilidad, los materiales impresos son muy consistentes mientras que el tejido es muy variable. Es un tejido compuesto por trabéculas y fibras musculares que son únicas para cada corazón, lo que contribuye a la variabilidad. A pesar de las limitaciones de los materiales impresos en 3D para simular cortes y suturas, son muy prometedores en lo que respecta la repetibilidad y el cumplimiento relacionados con el tejido porcino [14].

Un estudio realizado en Tokio en la Universidad de Keio, tenía como objetivo investigar la viabilidad y funcionalidad de construir tejido cardíaco artificial utilizando células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSCs) y tecnología de impresión 3D biocompatible buscando una alternativa al trasplante de corazón, con el potencial de ampliar las opciones de tratamiento y reducir las comorbilidades asociadas con la insuficiencia cardíaca. En particular, el estudio se enfoca en la creación de estructuras tubulares de tejido cardíaco (T-EHTs) sin el uso de andamios o soportes “scaffold”, utilizando hiPSCs y tecnología de impresión 3D con agujas. En este estudio, los científicos concluyeron que los T-EHTs bioimpresos en 3D a partir de hiPSCs son viables y muestran maduración en ratones. También se descubrió que la estimulación eléctrica y vascularización son cruciales para su desarrollo, pero se necesitan investigaciones adicionales para abordar limitaciones y avanzar hacia aplicaciones clínicas más amplias [15].

Los avances en la impresión 3D de tejido cardíaco, como lo evidencian estos estudios, representan un paso significativo hacia el futuro de los tratamientos para IAM y sus complicaciones. Demuestran que la tecnología de impresión 3D puede simular de manera efectiva ciertas características del tejido cardíaco que en tratamientos actuales no se logran alcanzar. Si bien existen limitaciones y desafíos técnicos que deben superarse, como la variabilidad en la composición del tejido cardíaco real, estos avances ofrecen esperanza en la búsqueda de alternativas al trasplante de corazón y la mejora de la calidad de vida de los pacientes. La combinación de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSCs) con esta tecnología promete abrir nuevas posibilidades terapéuticas y reducir las comorbilidades asociadas con las afecciones cardíacas [15].

Terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT)

Como fue mencionado anteriormente, la fisiopatología del infarto agudo al miocardio involucra como uno de sus componentes principales la apoptosis de los cardiomiocitos. A pesar de que el pilar del tratamiento en IAM se enfoca en la reperfusión, este proceso puede causar más daño en el tejido, fenómeno llamado lesión por isquemia reperfusión miocárdica. Este se compone de daños incluidos los trastornos del metabolismo, disfunción microvascular, el agotamiento de glucógeno, la migración de la cromatina nuclear, la inflamación mitocondrial y la rotura del sarcolema [16]. Hasta este momento, no se ha descubierto ningún fármaco ni terapia que pueda resolver o revertir estos efectos adversos de la reperfusión. La terapia de ondas de choque extracorpóreas, se ha investigado como un nuevo método seguro y no invasivo como tratamiento en IAM severo o avanzado [17].

Nuevos estudios han comprobado que la terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT) promueve la angiogénesis, disminuyendo el estrés oxidativo, la inflamación y preservando la función mitocondrial lo que atenúa la remodelación ventricular secundario a un evento isquémico [16]. Las ondas de choque son estímulo eficaz para activar la función de los exosomas derivadas de células progenitoras, generando un efecto cardioprotector como descrito anteriormente [17].

En el estudio realizado por Yunghe Zhang et al, se demostró una relación entre la dosis y el efecto que produce la ESWT especialmente en etapas tempranas. Aproximadamente 800 dosis de choque proporcionaron el efecto máximo de inhibición de la apoptosis. Esto se logra mediante la liberación de exosomas cardiacos post isquémicos, mejorando la fibrosis producida en el tejido celular [17]. Aunque ha mostrado beneficio, en este momento se utiliza como tratamiento para angina refractaria o de difícil manejo [16].

Terapia Génica

El avance de la tecnología y la vasta comprensión de la fisiología humana nos ha permitido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. El interés creciente en esta área se inspira en la posibilidad de conseguir un tratamiento con características duraderas y potencialmente curativas [18]. Sin embargo, existe un inconveniente cuando se trata del uso de esta terapia y es la respuesta inmune a vectores de entrega de genes y productos de transgenes extranjeros. A pesar de esto, se han ingeniado métodos para evitar la respuesta inmunitaria [19]. La expansión de este tipo de terapia ha permitido extender las posibilidades para el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular. Investigaciones clínicas en etapas tempranas han mostrado indicios alentadores de eficacia en algunos ensayos con pocos efectos secundarios en todos ellos. El campo de la manipulación genética del tejido miocárdico es amplio debido a la fisiopatología de la enfermedad [20].

Varios autores han intentado demostrar el uso de la terapia genética en la enfermedad coronaria, como el uso del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para estimular la angiogénesis y la perfusión miocárdica. Un estudio por Hedman et al, evidenció que el uso de VEGF es seguro a largo plazo, sin embargo, no es consistentemente eficaz con el aumento de la perfusión miocárdica; se tuvo a su vez éxito con puntos finales secundarios, tales como el aumento de la tolerancia del ejercicio y reducción del área isquémica [21]. Por otro lado, la insuficiencia cardíaca y las miocardiopatías han sido de interés para valorar el uso de esta terapia; la revista española de cardiología cuenta con una revisión exhaustiva acerca de este tema [22].

Medicina personalizada

La medicina personalizada es una nueva herramienta que tiene como objetivo adaptar el manejo según las características individuales de cada paciente. Se toman en cuenta factores como la genética, la etnia y edad, el entorno y el estilo de vida del paciente. De esta manera se aleja la toma de decisiones según lo que ha beneficiado a la mayoría de pacientes y se busca lo que sea mejor para cada individuo. Este enfoque ha alcanzado mayor aceptación debido a la naturaleza heterogénea de la presentación de las enfermedades cardiovasculares y la complejidad del manejo de estas, aunado a la variabilidad en la progresión de la enfermedad, respuesta a tratamientos y pronóstico, de cada persona [23,24].

En un estudio reciente publicado en el European Heart Journal describen el uso personalizado de inhibidores p2y12 para tratamiento antiplaquetario, enfocados en reducir eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo. Estos utilizan biomarcadores para evaluar el riesgo cardiovascular de los pacientes, así como innovación en agentes de reversión de anticoagulantes como lo es el Ciraparantag. El artículo logra demostrar que la selección guiada de este tratamiento efectivamente reduce los eventos cardiovasculares adversos sin incrementar significativamente el riesgo de sangrado, en comparación con la selección rutinaria de medicamentos. Además abordan la importancia de que se realicen más estudios en este ámbito para poder brindar a los pacientes tratamientos con mayor eficacia y seguridad para el manejo de síndrome coronario agudo [23].

Además, en el estudio de Oni-Orisan A et al. se encontró que el ácido epoxieicosatrienoico (EET) produce en el sistema cardiovascular respuestas beneficiosas para el tratamiento del IAM como efectos antiinflamatorios, vasodilatadores, anti-apoptosis, pro-angiogénicos, fibrinolíticos y en contra de la migración de células de músculo liso. También se propone en el estudio de Wen Z et al. la aplicación de nanofibras de coensamblaje dopadas con telmisartán (TDCNfs) las cuales regulan el sistema renina angiotensina aldosterona que, en el caso del IAM, ayudan a evitar complicaciones una vez tratado el evento agudo, ya que reducen la inflamación e inhiben la fibrosis, lo que favorece una mejor recuperación y pronóstico ^[25].

CONCLUSIÓN

A lo largo de este artículo, se puede evidenciar la gran evolución que ha tenido y seguirá teniendo el tratamiento para el infarto agudo al miocardio. Se sabe que actualmente las guías enfatizan en atención lo más pronto posible y el tratamiento está enfocado en recuperar la perfusión del tejido lo antes posible, así disminuyendo el daño y muerte celular así como prevenir la pérdida de aún más tejido. Sin embargo, modalidades y avances que se encuentran en desarrollo enfocan sus nuevas tecnologías a recuperar el tejido y funcionalidad perdidos. Esto lo podemos ver con tratamientos novedosos como el hidrogel de matriz extracelular inyectable e inyección local de células madre, los cuales han evidenciado reducir la clasificación NYHA, mejorar la fracción de eyección y, en general, recuperar la calidad de vida de los pacientes después de un IAM.

Adicionalmente, nuevas terapias en estudio como la terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT), cuyo fundamento es promover la angiogénesis, disminuir el estrés oxidativo, la inflamación y preservar la función mitocondrial, lo que contribuye a atenuar el remodelamiento cardíaco posterior al proceso isquémico. Por otro lado, la terapia génica, aunque todavía en fase de desarrollo, ha mostrado un avance significativo. Si bien algunos ensayos han demostrado resultados mixtos, cada hallazgo, ya sea positivo o no, impulsa la evolución científica en esta área. Aquí es donde la medicina personalizada entra en juego, ya que al tener en cuenta las características individuales de cada paciente, se pueden personalizar estas terapias para maximizar su efectividad. La medicina personalizada permite ajustar y optimizar tratamientos innovadores, como la terapia génica y el uso de células madre, de acuerdo con el perfil genético y el entorno del paciente, aumentando así las posibilidades de éxito y disminuyendo los riesgos asociados.

El hecho es que estos tratamientos han tenido resultados sumamente prometedores y que traen gran beneficio, comparado a los tratamientos convencionales y guías actuales. Se debe apoyar estas iniciativas y aumentar el auge de los estudios clínicos para refinar las técnicas y generar protocolos aplicables a todo tipo de población. Por otra parte, también inspiran curiosidades técnicas aún más novedosas como la impresión 3D de tejido cardíaco. Aunque no han sido utilizadas en humanos todavía, su desempeño y tecnología motivan a seguir trabajando en estas técnicas que, una vez desarrolladas, podrían incluso reemplazar el trasplante de corazón y todas las complicaciones y comorbilidades asociadas, además de resolver el problema de falta de donantes. El presente documento evidencia que, sin duda, esta es un área de investigación que se debe seguir explorando y desarrollando.

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. Antman E.M., & Loscalzo J (2022). Cardiopatía isquémica. Loscalzo J, & Fauci A, & Kasper D, & Hauser S, & Longo D, & Jameson J(Eds.), Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e. McGraw Hill. <https://accessmedicina-mhmedical-com.bibliotecaucimed.remotexs.co/content.aspx?bookid=3118§ionid=268017036>
2. Gulati M, Levy P, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021; 144 (22): 368-454. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029
3. Coll Muñoz, Y., Valladares Carvajal, F. and González Rodríguez, C. (2016) Infarto Agudo de Miocardio. Actualización de la Guía de Práctica Clínica, Revista Finlay. Consultado el 03 de octubre 2023 http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24342016000200010&script=sci_arttext&lng=en
4. Salim Ahumada a et al. (2014) Ecocardiografía en Infarto Agudo del Miocardio, Revista Colombiana de Cardiología. Consultado el 1 de octubre 2023 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563314702748>
5. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2023 Aug 25;ehad191.
6. Hoedemaker NP, Roolvink V, de Winter RJ, van Royen N, Fuster V, García-Ruiz JM, Er F, Gassanov N, Hanada K, Okumura K, Ibáñez B. Early intravenous beta-blockers in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-pooled meta-analysis of randomized clinical trials. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2020 Aug 1;9(5):469-77.
7. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-260. Consultado octubre 17, 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
8. Faxon, D. Bhatt, D. 2022. Intervenciones coronarias percutáneas y otros métodos intervencionistas. Loscalzo J, & Fauci A, & Kasper D, & Hauser S, & Longo D, & Jameson J(Eds.), Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e. McGraw Hill.
9. Gong F, Vaitenas I, Malaisrie C, Maganti K. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction A Review. *JAMA Cardiology*. 2020 Dec 9; doi:10.1001/jamacardio.2020.3690
10. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, Staněk V, Kettner J, Kautzner J, Adámková V, Wohlfahrt P. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC heart failure*. 2021 Feb;8(1):222-37.
11. Traverse J, Henry T, Dib N, et al. First man study of a cardiac extracellular matrix hydrogel in early and late myocardial infarction patients. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. Octubre 4, 2019 (6): 659-669. Consultado septiembre 13, 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.07.012>

12. Carbone RG, Monselise A, Bottino G, Negrini S, Puppo F. Stem cells therapy in acute myocardial infarction: a new era?. *Clin Exp Med* [Internet] 2021;21(2):231–237. Consultado octubre 4, 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33484381/>
13. Aceves JL, Vilchis López R, Mondragón Terán P, et al. Autologous CXCR4+ Hematopoietic Stem Cells Injected into the Scar Tissue of Chronic Myocardial Infarction Patients Normalizes Tissue Contractility and Perfusion. *Arch Med Res* [Internet]. 2020;51(2):135–144. Consultado octubre 20, 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113784/>
14. Bozkurt Y, Karayel E. 3D printing technology; methods, biomedical applications, future opportunities and Trends. *Journal of Materials Research and Technology*. Septiembre-Octubre 2021;14:1430–50. doi:10.1016/j.jmrt.2021.07.050
15. Kawai Y, Tohyama S, Arai K, et al. Scaffold-free tubular engineered heart tissue from human induced pluripotent stem cells using bio-3d printing technology in vivo. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;8.doi:10.3389/fcvm.2021.806215.
16. Yunhe Zhang, Tao Shen, Bing Liu, Dapeng Dai, Jianping Cai, Cong Zhao, Ling Du, Na Jia, Qing He; Cardiac Shock Wave Therapy Attenuates Cardiomyocyte Apoptosis after Acute Myocardial Infarction in Rats. *Cellular Physiology and Biochemistry* 5 October 2018; 49 (5): 1734–1746. <https://doi.org/10.1159/000493616>
17. Li X, Zhang C, Liu C, Ma Y, Shi Y, Ye Y, et al. (2023) Principle and design of clinical efficacy observation of extracorporeal cardiac shock wave therapy for patients with myocardial ischemia-reperfusion injury: A prospective randomized controlled trial protocol. *PLoS ONE* 18(12): e0294060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294060>
18. Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. *Science*. 2018 Jan 12;359(6372):eaan4672.
19. Bulaklak K, Gersbach CA. The once and future gene therapy. *Nature communications*. 2020 Nov 16;11(1):1–4.
20. Wolfram JA, Donahue JK. Gene therapy to treat cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(4). Doi:10.1161/JAHA.113.000119.
21. Hedman M, Muona K, Hedman A, et al. Eight-year safety follow-up of coronary artery disease patients after local intracoronary VEGF gene transfer. *Gene Ther*. 2009;16(7):629–34. doi:10.1038/gt.2009.4.
22. Argiro A, Ding J, Adler E. Gene therapy for heart failure and cardiomyopathies. *Rev Esp Cardiol*. 2023;76(12):1042–54.
23. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2022;43(10):925–1004. Consultado el 15 de septiembre de 2024 Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/10/925/6543132>
24. Personalised medicine: what is it, and how does it work? [Internet]. British Heart Foundation. 2022. Consultado septiembre 11, 2024. Disponible en: <https://www.bhf.org.uk/information-support/heart-matters-magazine/research/personalised-medicine>
25. Rodrigues-Diez R, Lavoiz C, Carpio JD, et al. Precision medicine and the future of cardiovascular diseases: a clinically oriented comprehensive review. *J Clin Med*. 2023;12(5):1799. Consultado septiembre 11, 2024. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/5/1799>

Errores diagnósticos: reflexiones sobre la importancia de la precisión en medicina genética

Diagnostic errors: reflections on the importance of precision in genetic medicine

Diana Margarita Niño Mora¹, Daniela Lynett Florez², María Paola Lubo³, María Alejandra Guardiola Riveros⁴, Ana María Granada Copete⁵, Sebastián Forero Amezcuita⁶, Lev Ramírez⁷, Laura Rojas Arbelaez⁸, Luis Gustavo Celis Regalado⁹.

1, 4 y 6 MD en Medicina, Semillero de Investigación de Biología Molecular y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia.

2, 3, 7 y 8 Estudiante de Medicina, Semillero de Investigación de Biología Molecular y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca Colombia.

5 MD en Medicina, Departamento de Bioética, Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia.

9 MSC en Biología con énfasis en Genética Humana, Semillero de Investigación de Biología Molecular y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia.

✉ Contacto de correspondencia: Diana Margarita Niño Mora diananimo@unisabana.edu.com

RESUMEN

El error médico puede surgir en cualquier etapa de la atención sanitaria, afectando a profesionales de todas las especialidades y teniendo graves repercusiones en pacientes y sus familias. En el ámbito de la medicina genética, los errores diagnósticos son especialmente críticos, destacando la necesidad de precisión y la importancia de un enfoque multimodal. La Medicina Personalizada de Precisión (MPP), basada en los seis pilares de precisión, predicción, personalización, prevención, participación y población, es esencial para mejorar la exactitud diagnóstica. Aunque la integración de datos genómicos ha revolucionado el diagnóstico, es crucial considerar la evidencia en su contexto, teniendo en cuenta los valores del paciente y los recursos disponibles. Además, el fenotipo reverso emerge como una estrategia innovadora para identificar variantes genéticas patogénicas al correlacionar con características clínicas específicas. A través de un caso clínico de una mujer diagnosticada erróneamente con síndrome de Turner debido a un análisis paraclínico incorrecto, el artículo aborda la responsabilidad profesional y el dilema ético de los errores diagnósticos. Se ofrece un análisis integral desde las perspectivas médica y bioética, identificando causas, consecuencias y lecciones para la práctica clínica, y revisando brevemente el aborto recurrente y el síndrome de Turner para evitar diagnósticos erróneos.

Palabras clave: Errores diagnósticos, errores médicos, medicina de precisión, cariotipo, síndrome de Turner.

Cómo citar:

Niño Mora, D. M., Florez, D. L., Lubo, M. P., Guardiola Riveros, M. A., Granada Copete, A. M., Forero Amezcuita, S., Ramírez, L., Rojas Arbelaez, L., & Celis Regalado, L. G. Errores diagnósticos: reflexiones sobre la importancia de la precisión en medicina genética. *Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos*, 8(4), 17-31. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i4.768>

Recibido: 05/Feb/2024

Aceptado: 30/Oct/2024

Publicado: 13/Dic/2024

ABSTRACT

Medical errors can occur at any stage of patient care, affecting professionals across all specialties and having serious repercussions for patients and their families. In the field of genetic medicine, diagnostic errors are particularly critical, highlighting the need for precision and the importance of a multimodal approach. This article examines



the implications of diagnostic errors in genetics, emphasizing the urgent need for technological advancements and updated protocols. Precision Medicine (PM), based on the six pillars of Precision, Prediction, Personalization, Prevention, Participation, and Population, is essential for improving diagnostic accuracy. While the integration of genomic data has revolutionized diagnosis, it is crucial to contextualize the evidence, considering patient values and available resources. Additionally, reverse phenotyping emerges as an innovative strategy to identify pathogenic genetic variants by correlating them with specific clinical features. Through a clinical case of a woman erroneously diagnosed with Turner syndrome due to incorrect paraclinical analysis, the article addresses professional responsibility and the ethical dilemma of diagnostic errors. An integral analysis is provided from both medical and bioethical perspectives, identifying causes, consequences, and lessons for clinical practice, and briefly reviewing recurrent miscarriage and Turner syndrome to avoid diagnostic errors.

Keywords: Diagnostic errors, medical errors, precision medicine, karyotype, Turner syndrome.

INTRODUCCIÓN

Los errores médicos representan un desafío significativo en la práctica clínica con implicaciones éticas, legales y profesionales. En este marco, resulta fundamental definir y contextualizar los conceptos claves que sustentan el análisis de dichos errores.

El término *lex artis*, también conocido como estado del arte médico, se refiere al conjunto de normas o criterios, que basados en conocimientos, habilidades y destrezas, el médico debe aplicar de forma eficiente en la situación de un enfermo y que universalmente fueron aceptados por sus pares (1). Un error médico se define como cualquier falla ocurrida durante la atención de salud que cause daño al paciente, sin que exista mala fé (2). A su vez, el término error describe el efecto o consecuencia no deseada de una acción particular (3), mientras que lesión se refiere al daño resultante de la atención médica (3). Otros términos relacionados incluyen incidente, que es un error sin consecuencia lesiva (3) y accidente, que es un error que provocó una lesión (3).

Dentro de los errores médicos, los errores diagnósticos destacan por su impacto en la seguridad del paciente al involucrar fallas en el proceso de identificación de la etiología y naturaleza de una enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente el 5% de los adultos en países de altos ingresos experimentan errores diagnósticos anualmente lo que subraya la magnitud de este problema (4). Mahumud et al. (2020) reportan cerca de 850,000 errores diagnósticos anuales en países desarrollados (5). Estos errores frecuentemente se deben a deficiencias en la interpretación de pruebas, sesgos cognitivos y problemas en la comunicación interdisciplinaria, especialmente durante la transición de la información desde la ordenación de pruebas hasta su análisis, interpretación y seguimiento clínico (4).

La clasificación de los errores diagnósticos ha evolucionado con el tiempo. Kassirer y Kopelman (1989) establecieron una taxonomía que distingue tres categorías: errores sin culpa, relacionados con el sistema y cognitivos. Los errores sin culpa surgen de factores externos al clínico, como presentaciones atípicas de enfermedades. Los errores relacionados con el sistema incluyen barreras técnicas y organizativas que dificultan el proceso diagnóstico. Los errores cognitivos, derivados de deficiencias en el conocimiento y las habilidades críticas, son los más complejos de mitigar y tienen un impacto significativo en la calidad del diagnóstico. Berner y Graber (2008), Croskerry (2008) y Friedman et al. (2005) identificaron defectos en la percepción, heurísticas sesgadas y la tendencia a establecer un diagnóstico definitivo prematuramente como ejemplos de errores cognitivos, influenciados por exceso o falta de confianza. Schiff et al. (2005, 2009) ampliaron esta clasificación al delinear siete etapas del proceso diagnóstico: acceso y presentación, recolección de

antecedentes, examen físico, pruebas, evaluación, derivación y seguimiento, cada una susceptible a errores con diversas implicaciones para el paciente (6,7).

En este contexto, la Medicina Personalizada de Precisión (MPP) emerge como un enfoque avanzado que optimiza la atención médica mediante la integración de datos genómicos, ambientales y de estilo de vida (8). La MPP se basa en seis pilares fundamentales: Personalizada, Predictiva, Preventiva, Participativa, Poblacional y de Precisión, permitiendo una clasificación detallada de los pacientes y una personalización efectiva de las intervenciones clínicas. Su implementación requiere una integración multidisciplinaria robusta y un manejo riguroso de la información genómica, fundamentado en evidencias sólidas (9,10). Aunque la disponibilidad de información genómica ha revolucionado el diagnóstico, el manejo de variaciones genéticas y los tratamientos personalizados, es crucial reconocer que la evidencia aislada no es suficiente para tomar decisiones clínicas (11). Estas deben ser contextualizadas teniendo en cuenta los valores y preferencias del paciente y los recursos disponibles, para garantizar la eficacia terapéutica y la equidad del sistema sanitario en su conjunto (12).

Adicionalmente, el fenotipado reverso emerge como una estrategia innovadora. Este enfoque inicia con la identificación de variantes genéticas potencialmente patogénicas, las cuales se analizan en relación con las características clínicas de los pacientes para guiar la evaluación fenotípica (13). Se examina si las características clínicas de los pacientes portadores de estas variantes coinciden con el fenotipo y el patrón de herencia descritos en la literatura médica. El modelo genotipo-fenotipo ha demostrado ser particularmente eficaz en enfermedades con alta heterogeneidad y fenotipos complejos, permitiendo la detección de variantes genéticas causantes en genes responsables de enfermedades sindrómicas mendelianas, incluidas diversas enfermedades renales (14,15). Además, este enfoque facilita la extensión y refinamiento de fenotipos asociados a genes específicos, siendo esencial para identificar variantes genéticas causantes en casos donde el fenotipo observado no coincide con el diagnóstico genético inicial (16).

Por lo anterior, el objetivo de este artículo es analizar los errores médicos desde una perspectiva bioética, utilizando un caso clínico para profundizar en la comprensión de la responsabilidad profesional y las implicaciones asociadas. Se busca examinar el dilema ético enfrentado tanto por el profesional de la salud como por el paciente debido a un diagnóstico incorrecto. Adicionalmente, se ofrece un análisis exhaustivo de la situación desde los puntos de vista médico y ético, con el propósito de identificar posibles causas y consecuencias de los errores diagnósticos, y proporcionar enseñanzas valiosas que puedan ser aplicadas por los profesionales de la salud. El artículo también aborda brevemente el aborto recurrente y el síndrome de Turner para evitar interpretaciones diagnósticas erróneas.

MATERIALES Y MÉTODOS

La aplicación de la metodología de revisión, se aplica a partir de la remisión de un caso que requirió una segunda valoración por la sospecha de un diagnóstico no concluyente posterior a un análisis citogenético. Para el abordaje del error médico se realizó una lectura previa sobre la bibliografía disponible, se generó una búsqueda en las bases de datos de Google Scholar y PubMed con los términos de error médico y se limitó la búsqueda al período comprendido entre enero del 2009 y enero del 2024. Posteriormente, con los mismos filtros se generó una búsqueda específica para el aborto recurrente, el síndrome de Turner y mosaicismo Turner. Se realizó una revisión e interpretación de la literatura encontrada con el fin de generar un análisis desde el punto de vista bioético y a detalle del error médico y su importancia en la medicina genética.

Resultados

Paciente femenina de 32 años con antecedentes de infertilidad de varios años de evolución. Ha cursado con cuatro gestaciones, tres de ellas terminadas en aborto espontáneo (G4A3). No se reportan antecedentes familiares, patológicos, farmacológicos, tóxicos ni alérgicos de relevancia.

Tras dos abortos y múltiples intentos fallidos de concepción, se solicita la realización de un cariotipo. El análisis citogenético revela la presencia de un posible mosaicismo para el síndrome de Turner, determinado mediante técnica de bandeado G. Los resultados muestran dos líneas celulares: una con 13 metafases que presenta una composición cromosómica 45,XO (**Figura 1**) y otra con 12 metafases con una composición 46,XX (**Figura 2**). Este hallazgo sugiere un trastorno genético como la posible causa de los abortos recurrentes.

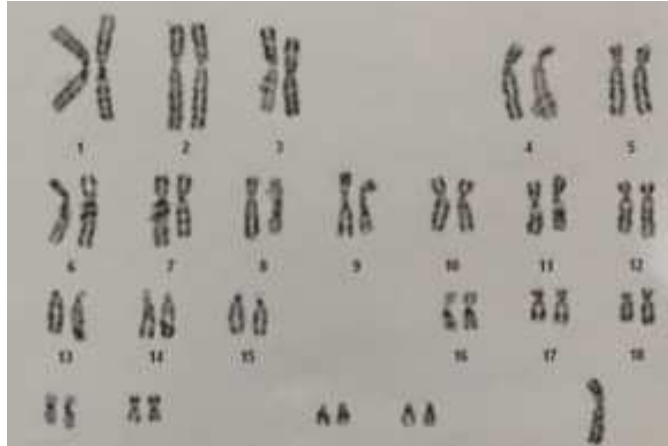


Figura 1. Cariotipo con composición cromosómica 45,XO con 13 metafases, correspondiente a un posible síndrome de Turner. **Fuente:** Tomado de la historia clínica de la paciente.

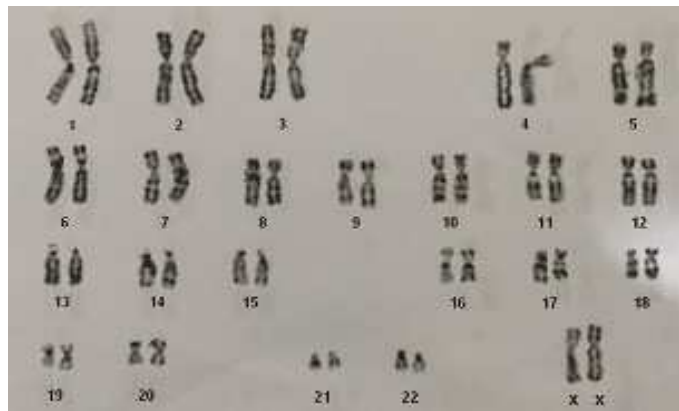


Figura 2. Cariotipo con composición cromosómica 46,XX con 12 metafases, correspondiente a un cariotipo normal. **Fuente:** Tomado de la historia clínica de la paciente.

A pesar del diagnóstico inicial, la paciente manifiesta su deseo de continuar con la búsqueda de la maternidad. Tras un nuevo aborto espontáneo, busca una segunda opinión en consultoría genética, donde se decide realizar un nuevo cariotipo para orientar mejor las estrategias reproductivas.

Dos meses después, la paciente acude a una consulta de seguimiento. Aunque el espermograma realizado en ese momento muestra resultados inconclusos, las pruebas hormonales, incluida la TSH (3.26 μ IU/mL), se encuentran dentro de rangos de normalidad. Se diagnostica pérdida recurrente del embarazo. Aproximadamente un mes después, un nuevo espermograma revela una disminución en la movilidad espermática rápida y la paciente consulta nuevamente por amenorrea. Se realiza una ecografía vaginal que reporta un endometrio secretor de 12 mm y ovarios multifoliculares, estableciéndose un diagnóstico de anovulación, para lo cual se prescribe Duphaston para inducir la menstruación.

Posterior a 8 semanas, durante un seguimiento ecográfico y citológico, la paciente presenta sangrado profuso y dolor abdominal. La ecografía revela un endometrio engrosado sin evidencia de saco gestacional, sugiriendo un aborto en curso. Se administra Misoprostol para la evacuación uterina y se realizan controles seriados de beta-HCG. Las ecografías subsecuentes confirman la presencia de restos ovulares corroborando la pérdida gestacional. Se brinda apoyo psicológico debido al impacto emocional asociado al aborto.

Transcurrido un mes, una ecografía transvaginal detecta una masa mixta en la fosa ilíaca derecha sospechosa de cuerpo lúteo hemorrágico, por lo que la paciente es remitida a urgencias para una evaluación más detallada y manejo oportuno.

Al cabo de ocho meses desde la primera consulta, la paciente presenta un resultado positivo de beta-HCG de 2277 mUI/mL, indicando un nuevo embarazo. Una ecografía inicial confirma la presencia de un saco gestacional intrauterino sin apéndices embrionarios visibles, sugiriendo una gestación de menos de 4 semanas. Se diagnostica síndrome antifosfolípido tras pruebas bioquímicas positivas y se inicia tratamiento con Enoxaparina (40 mg subcutánea diaria), ácido acetilsalicílico (100 mg diarios), Progesterona (200 mg vaginal cada 12 horas) y ácido fólico (5 mg diarios). Se instruye a la paciente para continuar con este régimen sin interrupciones.

Pasado un mes, una ecografía confirma una gestación intrauterina de 6.2 semanas con una frecuencia cardíaca fetal de 144 latidos por minuto. Se observa un cuerpo lúteo en el ovario izquierdo y una imagen en vidrio esmerilado de 4 x 3 cm en el ovario derecho. El tratamiento con Enoxaparina y ácido acetilsalicílico continúa y se añade un suplemento de calcio y vitamina D para apoyar el desarrollo prenatal. La paciente es citada para un seguimiento en tres semanas y se le indica realizar un test prenatal no invasivo en las semanas 11-12 de gestación.

Tres meses después, la paciente se encuentra en la semana 20 de gestación según ecografía y continúa con su tratamiento anticoagulante. La ecografía detallada muestra un desarrollo fetal normal, con una frecuencia cardíaca de 156 latidos por minuto. Se programa una interconsulta con perinatología para el manejo continuo de su condición y la anticoagulación. La paciente no presenta edema, su presión arterial se mantiene dentro de los rangos normales y presenta una adecuada ganancia de peso gestacional.

En el nuevo cariotipo de banda G, se analizan un total de 30 metafases (Figura 3), concluyendo una composición cromosómica de 46,XX, es decir, un cariotipo normal. Este hallazgo, cumple con los criterios establecidos para la interpretación citogenética, permite descartar la causa genética como explicación para sus abortos recurrentes, lo que conduce a una nueva investigación para determinar la etiología subyacente.

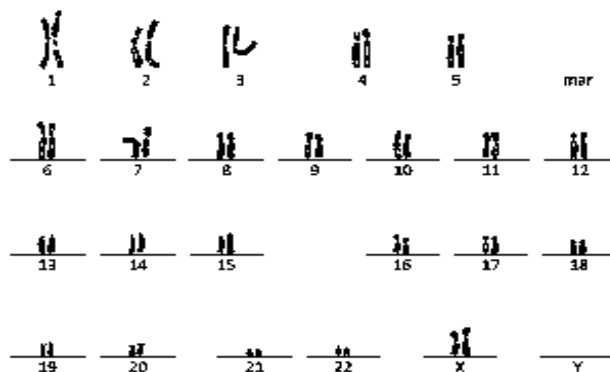


Figura 3. Cariotipo normal con composición cromosómica 46,XX con 30 metafases realizado para corroborar el resultado del posible Mosaico Turner. **Fuente:** Tomado de la historia clínica de la paciente.

Cabe destacar que todos los cariotipos se realizan con el previo consentimiento informado de la paciente, cumpliendo con los requisitos de laboratorio necesarios para su procesamiento. Las muestras de sangre periférica (5 ml) son cultivadas en un medio con fitohemaglutinina y suero bovino fetal y posteriormente se utiliza la coloración de Giemsa para la visualización de las bandas cromosómicas.

Discusión

La práctica médica

El ejercicio médico participa de manera activa en la búsqueda de un diagnóstico correcto para dar un tratamiento óptimo a los pacientes, el cual se basa en el precepto señalado de Hipócrates “primum non nocere” en español, primero no hacer daño; y el postulado de Avedis Donabedian de “procurar para los pacientes el máximo beneficio, exponiéndolos al mínimo riesgo” (2).

La práctica médica está acompañada de los principios bioéticos con el fin de preservar la dignidad humana, además de velar por los derechos humanos durante la toma de decisiones en la atención de la salud. Para que de esta manera, se logre garantizar una adecuada práctica, que tiene como objetivo establecer y fortalecer la relación médico-paciente.

Por otra parte, es importante mencionar que el error médico acompaña la labor médica, ya que, al igual que en la cotidianidad, el error es inherente a cualquier acción humana y son frecuentes en nuestra práctica. El concepto de error médico puede ser entendido de diversas formas derivadas del proceso y de su resultado, independiente del daño que pueda ocasionar pero siempre se manifiesta como un acto no intencional, refiriéndose a su misma definición (17).

Error médico

Como bien se ha dicho, el error médico es cualquier falla ocurrida durante el proceso de atención en salud que causa algún tipo de daño al paciente y en el que no existe mala fe. En 1999, el Instituto de Medicina en su informe “To Err is Human: Building a Safer Health System” definió el error médico como “la falla de una acción planeada en completarse como pretendía, o la aplicación de un plan equivocado para alcanzar un objetivo” (18). Como un intento por categorizar dichos errores, Lucian Leape y colaboradores, en 1993, los clasificaron en diagnósticos, terapéuticos, preventivos y de otro tipo. Esta categorización es útil para agrupar errores sobre los cuales el sistema o el médico pueden intervenir de forma conjunta. Estos errores pueden ocurrir en todas las etapas del proceso de atención, desde el diagnóstico hasta el tratamiento y la atención preventiva (19). Entre el 5% al 20% de las interacciones entre médicos y pacientes se producen errores en el diagnóstico y al menos 0.7% de los ingresos hospitalarios de adultos se encuentran errores diagnósticos perjudiciales (20,21).

Es por esto que las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina (NASEM) definen el error de diagnóstico como “la falta de establecer una explicación precisa y oportuna de los problemas de salud del paciente o de no comunicar esa explicación al paciente” (22). Sin embargo, la comunidad de investigación de diagnóstico centra el concepto en “una oportunidad perdida para hacer un diagnóstico oportuno o correcto, o tomar el siguiente paso de acción de diagnóstico, basado en la evidencia disponible en ese momento” (23).

Es importante establecer los factores que intervienen en el diagnóstico médico (Figura 5) y diferenciar cuando nos encontramos ante un evento adverso de diagnóstico y ante un error en el proceso de diagnóstico, el primero haciendo referencia a aquel daño causado al paciente debido a un desacuerdo en el dictamen médico y el segundo debido a fallas en el proceso de atención que no resultan en un error final, también conocido como “cuasi error”.

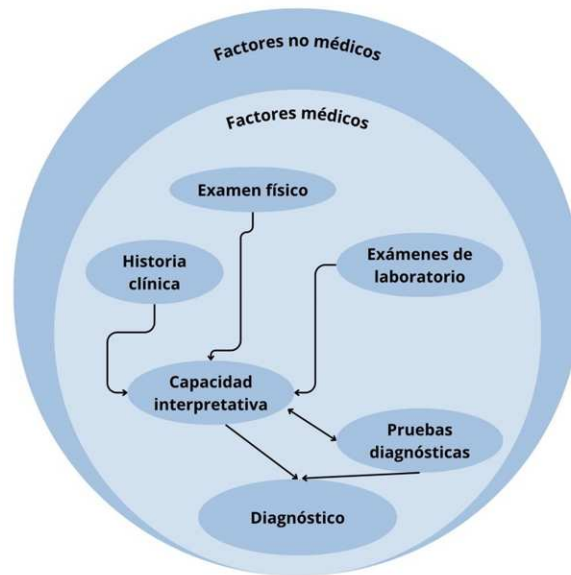


Figura 4. Factores que intervienen en el diagnóstico médico. **Fuente:** Figura adaptada de Errores Médicos (2).

Son muchas las consecuencias en las diferentes esferas que puede sufrir un paciente a causa de un error diagnóstico y si bien los casos que más se conocen son los de mortalidad, no podemos subestimar las repercusiones psicológicas y en la calidad de vida. Es por esto que el señalar los errores, la creación de estrategias para su medición y, por consiguiente, las soluciones para reducirlos, son de valiosa importancia recordando siempre que aunque los errores personales de los médicos pueden ser factores en el error de diagnóstico, la evaluación no debería aplicarse con propósitos punitivos (24).

Abordaje del aborto espontáneo recurrente

En primer lugar para dar un adecuado abordaje en una paciente que cursa con abortos recurrentes, es importante definir el concepto de este evento el cual es considerado como la pérdida espontánea de un embarazo clínico antes de la semana 20 de gestación o de un embrión/feto de menos de 500 gramos. Cuando suceden 2 o más abortos de forma consecutiva se define como aborto recurrente que puede clasificarse como primario cuando no hay un embarazo previo exitoso o secundario cuando los abortos son posteriores a un nacido vivo.

La incidencia del 87,9% de las pacientes con pérdida fetal se debe a causas identificadas, correspondiendo el 29,3% a alteraciones genéticas, 13,8% a patologías autoinmunes, 20,7% a trombofilia, el 24,1% a una combinación de factores autoinmunes y trombofílicos, y finalmente, el 12,1% restante es de etiología inexplicable o desconocida (**Tabla 1**) (25).

Etiología	Puntos Clave
Factores anatómicos	Alteraciones anatómicas uterinas, adquiridas o congénitas (10-15%), incluyendo útero didelfo, unicorne, bicorne, arcuato y septado. Causa implantación anormal por disminución de la vascularización, menor sensibilidad de hormonas esteroideas, aumento de inflamación o distensión deteriorada del útero
Factores genéticos	Mujeres de 40-45 años, alteraciones más frecuentes: trisomía 8, 13, 18 y Sd de Turner. Sin descartar posibilidad de traslocaciones cromosómicas.
Factores endocrinos	La endocrinopatía más frecuente es el Sd de ovario poliquístico en edad reproductiva. Seguida de DM, función tiroidea anormal, hipotiroidismo subclínico (1.7%) y Acs contra la peroxidasa tiroidea (4.6%).
Factores autoinmunes	El Sd antifosfolípido es el más frecuente, llega a producir trombosis vascular, insuficiencia placentaria, hasta embarazo mórbido.
Factores tromboembólicos	Trombofilia hereditaria, en pacientes con alteraciones en proteína C o S (2.1%), antitrombina 3 (1.2%), mutaciones del Factor V Leiden (1.2%) e hiperhomocisteinemia (0.8%). Debe estudiarse en pacientes con antecedentes personales de tromboembolismo venoso o arterial y/o familiares de trombofilia de alto riesgo.

Tabla 1. Puntos clave sobre posibles etiologías del aborto espontáneo recurrente para su abordaje. Sd: síndrome, Acs: anticuerpos, DM: diabetes mellitus. **Fuente:** Tabla adaptada de Diagnóstico y manejo terapéutico actualizado del aborto espontáneo recurrente (25).

Entre las manifestaciones más frecuentes podemos encontrar sangrado vaginal, el cual puede o no estar acompañado de dolor a nivel abdominal. Para el abordaje inicial de una paciente con una sospecha de aborto en curso, se implementa el uso de la ecografía, la cual es considerada como gold standard por su alta especificidad (97,6%) y sensibilidad (90%). Durante varios años, el tratamiento de primera elección ha sido la cirugía con aspiración uterina al vacío, con un alto porcentaje de éxito (25).

Síndrome de Turner

El Síndrome de Turner (ST) es una de las anomalías cromosómicas más frecuentes en la población femenina, con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 2500 mujeres nacidas vivas, donde la configuración cromosómica se caracteriza por la ausencia total o parcial del segundo gonosoma, el cual se puede originar secundario a pérdida o no disyunción de un cromosoma sexual durante la gametogénesis en uno de los progenitores o anomalías en la primera mitosis de un cigoto normalmente constituido (26).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, se suele presentar con insuficiencia ovárica secundaria a disgenesia del mismo, que en algunos casos se acompaña de alteraciones cardiovasculares (ej. aneurismas aórticos), endocrinológicas (ej. osteoporosis, obesidad y diabetes), renales, entre otras. Debido a la insuficiencia ovárica, la infertilidad está presente en la mayoría de las mujeres, sin embargo, se ha documentado pubertad espontánea en el 5% al 10% de los casos y embarazos espontáneos en 2% al 5% de las pacientes.

La sospecha diagnóstica de este síndrome se puede observar de forma prenatal por diferentes hallazgos ecográficos como alteraciones renales o cardíacas, o incluso por evidencia de hidrops fetal; durante la infancia y adolescencia fenotípicamente las pacientes suelen reconocerse por la presencia de baja talla, cuello y pecho anchos, y pezones muy separados (tabla 2); y en algunos casos durante la pubertad, al no desarrollar los caracteres sexuales o por la amenorrea, o en mujeres adultas por infertilidad. Sin embargo, el diagnóstico definitivo, tanto de ST o mosaicismo Turner, se debe realizar por medio de un cariotipo.

	Clínica	Frecuencia
Músculoesquelética	Talla baja	95 - 100
	Retraso pondoestatural en el primer año	50
	Edad ósea retrasada	85
	Cuello corto y ancho	40 - 87
	Desproporción segmento superior con inferior	97
	Cubitus valgus	5 - 7
	Paladar ojival	80
	Tórax ancho, pectus excavatum	20
	Deformidad de Madelung	35
	Mamilas hipoplásica y muy separadas	30
	Luxación congénita de la cadera	20
Obstrucción linfática	Pterigium colli	25
	Implantación baja de cabello	40
	Edema de pies y manos	25
	Displasia grave de las uñas	10
Defecto de las células germinales	Fallo gonadal	96
	Infertilidad	99
	Gonadoblastoma	5 - 10

Tabla 2. Manifestaciones principales en Síndrome de Turner. **Fuente:** Tabla adaptado de: Barrera A, González I. Síndrome de Turner. Protoc Diagn Ter Pediatr 2019 (1):267-83 (27).

Salud mental y abordaje psicológico de la paciente con pérdida recurrente del embarazo

Las mujeres que experimentan pérdidas recurrentes del embarazo, sin importar la causa, presentan mayor riesgo de ansiedad, depresión, pena, culpa e ira (28) y tienen tasas cuatro veces más altas de depresión (8,6% versus 2%) y duplicación del estrés severo (41% versus 23%) (29,30). Estas cifras pueden llegar a ser subestimadas y, si bien el personal de salud puede estar familiarizado con el abordaje de la condición, puede no estarlo con el manejo correcto del proceso de atención psicológica. Es por esto que Cuenca (28) creó una lista basada en las necesidades de mujeres que presentaron abortos espontáneos en entornos hospitalarios (31). A continuación se resumen los pasos a seguir:

1. Los profesionales de la salud deben estar capacitados en el manejo inicial de la pérdida del embarazo, ofreciendo atención individualizada y continua por el mismo personal que realizó el diagnóstico.
2. Es esencial que los profesionales brinden apoyo emocional a la pareja, respondan preguntas y faciliten una comunicación clara antes de tomar decisiones informadas sobre tratamientos propuestos.
3. Se recomienda evitar términos insensibles como “aborto espontáneo” y, en su lugar, utilizar expresiones más reconfortantes como “bebé” o el nombre del bebé perdido.
4. La atención compasiva y la información adecuada no deben excluir a la pareja y se debe proporcionar un entorno privado lejos de mujeres embarazadas.
5. En casos de muerte fetal, se destaca la importancia del contacto con el bebé después del nacimiento para reducir el riesgo de síntomas depresivos y ansiosos.
6. Algunas acciones que se deben evitar incluyen: el uso de fármacos depresores como primera línea de manejo, hablar de la pérdida y sus posibles causas de forma inmediata con la paciente, el contacto entre los padres y el óbito fetal, y el uso de expresiones poco empáticas o con lenguaje médico complejo que pueda deteriorar la relación médico-paciente.

Implicaciones en la calidad de vida

Todo acto médico repercute sobre el bienestar de los pacientes, pues cada individuo que asiste a una consulta de un profesional de la salud, deposita su entera confianza en el trato y conocimiento de él, con el fin de analizar la etiología de su problema y con la esperanza de que este será resuelto de manera óptima.

Para realizar el abordaje del caso previamente expuesto, se debe implementar un enfoque constructivo, basado en la justicia y equidad, sin dejar a un lado la imparcialidad frente a la situación a pesar de la complejidad del escenario en el que se encuentran ambas partes. Además, es de gran importancia realizar una aproximación desde las diversas consecuencias que el error médico conlleva, partiendo desde un diagnóstico no acertado que inevitablemente impactará en la calidad de vida del paciente, teniendo en cuenta las implicaciones en los distintos ámbitos de la existencia humana tanto a nivel psicológico, social o incluso la dinámica familiar. Por otro lado, se debe resaltar que un inadecuado diagnóstico que proporcione el profesional de salud da inicio a la “cascada o sucesión de eventos” que conllevan un inadecuado manejo, pronóstico y un sin fin de explicaciones no encaminadas a la evolución ideal de la paciente.

Por otro lado, es importante mencionar las implicaciones psicoafectivas que pueden presentar las pacientes en este tipo de situaciones debido a la inestabilidad emocional, como trastornos de ansiedad y estrés; además de desarrollar trastornos depresivos al tener un deseo de maternidad insatisfecho.

Recomendaciones para el abordaje basado en la medicina de las 6P

La medicina de precisión personalizada es de los pilares fundamentales al momento de abordar un paciente por primera vez. Sin embargo, debido a diferentes impedimentos que se presentan hoy en día en el sector de la salud, muchas veces no se logra realizar un abordaje tan completo como este modelo lo plantea. Como ya se mencionó anteriormente, este modelo busca optimizar las estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas según las características de cada uno de los pacientes. Con este modelo, buscando una comprensión más profunda y completa de las enfermedades, se lograrían vencer las limitaciones frente al enfoque convencional. (32)

En el análisis de casos clínicos como el de la paciente en cuestión, donde se ha seguido predominantemente un enfoque tradicional desde el inicio, se resalta la necesidad crítica de adoptar modelos más modernos y personalizados. En el presente caso, el manejo de la paciente, se ha centrado en identificar la patología subyacente que impide a la paciente cumplir su deseo de concepción, otorgando un diagnóstico erróneo con varias implicaciones psicológicas como ya mencionó y dejando de lado el deseo de concepción de la paciente.

Se plantea la implementación de un modelo como el de las 6P (Predictiva, Preventiva, Personalizada, Participativa, Precisa y Proactiva). Este enfoque interdisciplinario permitirá abordar el caso desde una perspectiva más completa. La colaboración de un equipo conformado por varios especialistas, proporcionaría un diagnóstico preciso, un tratamiento óptimo y oportuno que considere todos los aspectos de la salud de la paciente y sus objetivos personales. (11)

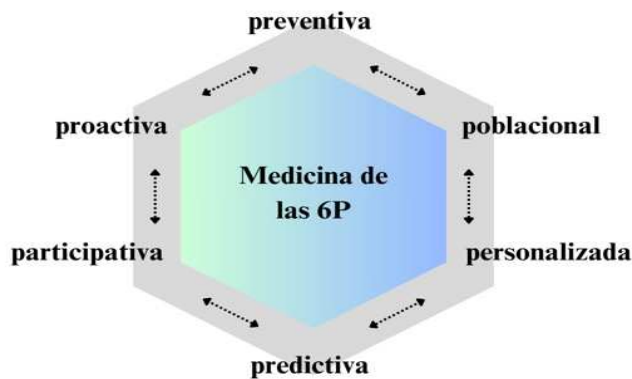


Figura 5. Modelo de la medicina de las 6P. Fuente: Elaboración propia.

CONCLUSIÓN

Las decisiones éticas en este contexto involucran la intersección de dos de los principios bioéticos, la no maleficencia y la justicia. La no maleficencia, conocida también como *primum non nocere*, implica la obligación de no causar daño, y esta se ve desafiada debido a que un error diagnóstico genera consecuencias físicas, psicológicas y sociales para la paciente. Ella, al depositar su confianza en el profesional de la salud, espera que el proceso diagnóstico sea preciso y que las decisiones tomadas con base en los resultados sean beneficiosos y no perjudiciales.

Un error diagnóstico puede conducir a la asignación incorrecta de recursos y tiempo, vulnerando así el principio de justicia y, por consiguiente, afectando la calidad de vida de la paciente y generando una carga emocional y financiera innecesaria; por eso se realiza la revisión del aborto recurrente y el ST como una posible causa.

El campo de la genética es complejo y agrega un tema adicional a este dilema. Sus avances ofrecen oportunidades para comprender mejor las condiciones médicas, pero también aumentan la posibilidad de errores interpretativos. Es entonces cuando el asesoramiento genético es una valiosa ayuda ya que sus objetivos pueden proporcionar información sobre las opciones de pruebas, evaluar el bienestar psicológico, ayudar a los pacientes y sus familias a comunicar sobre el riesgo genético, facilitar la adaptación al duelo y la pérdida, ayudar con la toma de decisiones e interpretar los resultados (33), este último de especial importancia en el caso discutido.

Desde la perspectiva de la paciente, el impacto psicológico y emocional es significativo, causa pérdida de tiempo, recursos, ansiedad, estrés emocional y compromiso de la confianza en el personal de salud y el sistema de atención. En cuanto al profesional de la salud, se enfrenta al dilema de proporcionar respuestas precisas y satisfactorias para el deseo de maternidad al tiempo que debe considerar la posibilidad de errores diagnósticos y sus consecuencias. Destacamos la transparencia y comunicación abierta durante el proceso para abordar el error diagnóstico de manera ética y constructiva encontrando así oportunidades de mejora como el asesoramiento genético.

Este caso recalca la necesidad de un enfoque ético y reflexivo en la práctica médica. Reconocer y aprender de los errores, implementar estrategias para reducir su incidencia y garantizar una atención integral y comprensiva son pasos esenciales para mejorar la calidad de la atención y preservar la confianza en el sistema y el personal de salud. Los profesionales deben reconocer la posibilidad de errores, informar de manera oportuna con empatía y ofrecer soluciones y apoyo continuo. Además, es imperativo educar a la comunidad sobre la importancia de la precisión en medicina genética, destacando la complejidad del campo y los desafíos asociados.

Para finalizar, es importante resaltar que la clínica es nuestra primera y principal guía a la hora de realizar el diagnóstico de una enfermedad, y que en caso de que se soliciten ayudas de laboratorio o exámenes diagnósticos, estos deben ser analizados de forma correcta para evitar errores en el diagnóstico de una enfermedad que impacte en la calidad de vida 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. García-Villarreal O. Responsabilidad médica profesional, guías para la práctica clínica y lex artis. La importancia de seguir las recomendaciones de las guías clínicas. Gac. Méd. Méx [Internet]. 2022;158(6):439-443. Obtenido de: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132022000600439
2. Alvarado-Guevara A, Flores-Sandi G. Errores médicos. Act Med Costarric [Internet]. 2009;51(1):16-23. Obtenido de: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v51n1/3941.pdf>.

3. Muracciole B. error en la medicina y bioética [Internet]. Com.ar. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2015/04/Ninos-256-completo-WEB-40-44.pdf>
4. Who.int. [citado el 20 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/252410/9789241511636-eng.pdf>
5. Faris H, Habib M, Faris M, Elayan H, Alomari A. An intelligent multimodal medical diagnosis system based on patients' medical questions and structured symptoms for telemedicine. *Inform Med Unlocked* [Internet]. 2021;23(100513):100513. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imu.2021.100513>
6. Bullard J, Alm CO, Yu Q, Shi P, Haake A. Towards multimodal modeling of physicians' diagnostic confidence and self-awareness using medical narratives [Internet]. *Aclanthology.org*. [citado el 20 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://aclanthology.org/C14-1162.pdf>
7. Balogh EP, Miller BT, Ball JR, Committee on Diagnostic Error, Board on Health Care Services, Institute of Medicine, et al. Overview of diagnostic error in health care. Washington D.C., DC, Estados Unidos de América: National Academies Press; 2015.
8. Hurtado C. Medicina de precisión: conceptos, aplicaciones y proyecciones. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2022;33(1):7-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.01.002>
9. Plan de Medicina Personalizada y de Precisión 2023-2027 [Internet]. *Juntadeandalucia.es*. [citado el 20 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/consejeria/transparencia/planificac-ion-evaluacion-estadistica/planes/detalle/447883.html>
10. Sld.cu. [citado el 20 de agosto de 2024]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ems/v34n1/1561-2902-ems-34-01-e2243.pdf>
11. Rodríguez Weber FL, Ramírez Arias JL. Medicina personalizada, individualizada, de precisión y centrada en el paciente; diferencias o sinónimos. Su importancia. *Acta Médica Grupo Ángeles* [Internet]. 2022 [citado el 20 de agosto de 2024];20(1):111-2. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-7203202200010011
12. Sebbm.es. [citado el 20 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://sebbm.es/wp-content/uploads/203-medicina-de-precision.pdf>
13. Seltzsam S, Wang C, Zheng B, Mann N, Connaughton DM, Wu C-HW, et al. Reverse phenotyping facilitates disease allele calling in exome sequencing of patients with CAKUT.
14. Ilic N, Maric N, Maver A, Armengol L, Kravljanc R, Cirkovic J, et al. Reverse Phenotyping after whole-exome sequencing in children with developmental delay/intellectual disability—an exception or a necessity? *Genes (Basel)* [Internet]. 2024 [citado el 20 de agosto de 2024];15(6):789. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38927725/>
15. Best S, Yu J, Lord J, Roche M, Watson CM, Bevers RPJ, et al. Uncovering the burden of hidden ciliopathies in the 100 000 Genomes Project: a reverse phenotyping approach. *J Med Genet* [Internet]. 2022;59(12):1151-64. Disponible en: <https://jmg.bmj.com/content/jmedgenet/early/2022/06/28/jmedgenet-2022-108476.full.pdf>

16. Genet Med [Internet]. 2022;24(2):307-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2021.09.010>
17. Rodriguez F, Rodriguez A. El error diagnóstico en medicina. Archivos de Ginecología y Obstetricia [Internet]. 2023;61(2):115-126. Obtenido de: <https://ago.uy/publicacion/1/numeros/20/articulo/el-error-diagnostico-en-medicina>
18. Nationalacademies.org. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://nap.nationalacademies.org/resource/9728/To-Err-is-Human-1999--report-brief.pdf>
19. Álvarez GÁ. El error en medicina Error in medicine [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2019/cmc193h.pdf>
20. Seguridad del paciente [Internet]. Who.int. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>
21. Bergl PA, Nanchal RS, Singh H. Diagnostic error in the critically ill: Defining the problem and exploring next steps to advance intensive care unit safety. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2018;15(8):903-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1513/annalsats.201801-068ps>
22. Improving Diagnosis in Health Care, Comité sobre errores de diagnóstico en la atención médica, Junta de Servicios de Atención Médica, Instituto de Medicina (Eds), National Academies Press (EE. UU.), 2015
23. Singh H, Sittig DF. Avanzando en la ciencia de la medición de errores de diagnóstico en la atención sanitaria: el marco Safer Dx. BMJ Clasificación Saf 2015; 24:103.
24. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-errors?search=error%20medico&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1
25. Vista de Diagnóstico y manejo terapéutico actualizado del aborto espontáneo recurrente [Internet]. Ciencialatina.org. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/5402/8167>
26. Sánchez Cembellín M, Maciá Bobes C, Castaño Fernández G, Coto García E, Benavides Benavides A, Álvarez Martínez MV. Síndrome de Turner en tres hermanas. Endocrinol Nutr [Internet]. 1999 [citado el 30 de enero de 2024];46(2):68. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-sindrome-turner-tres-hermanas-8572>
27. Finozzi R, Álvarez C. Síndrome de Turner. Arch Pediatr Urug [Internet]. 2022 [citado el 30 de enero de 2024];93(1). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-12492022000101307&script=sci_arttext
28. Cuenca D. Pregnancy loss: Consequences for mental health. Front Glob Womens Health [Internet]. 2023;3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fgwh.2022.1032212>
29. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-evaluation?search=abordaje%20a%20bortos%20recurrentes&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1

30. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, et al. La depresión y el estrés emocional son muy prevalentes entre las mujeres con pérdidas recurrentes de embarazos. *Hum Reproducción* 2015; 30:777.
31. Galeotti M, Mitchell G, Tomlinson M, Aventin Á. Factors affecting the emotional wellbeing of women and men who experience miscarriage in hospital settings: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2022;22(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-022-04585-3>
32. Vidal LMJ, Morales SIR, Menéndez BJA, et al. Medicina de precisión personalizada. *Revista Cubana de Educación Médica Superior*. 2020;34(1):1-15.
33. Jamal L, Schupmann W, Berkman BE. An ethical framework for genetic counseling in the genomic era. *J Genet Couns* [Internet]. 2020;29(5):718-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jgc4.1207>

Uso de productos capilares y su relación con el desarrollo de cáncer en mujeres, revisión bibliográfica

Use of hair products and its association with the development of cancer in women, literature review.

Sofía Ortega Mora¹, Jorge Andrés Pachecho Rojas², Angie Melissa Abarca Solano³

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

✉ Contacto de correspondencia: Sofía Ortega Mora sofiortegamx@hotmail.com

RESUMEN

El cabello es un componente estético de importante significado cultural y de estrecha relación con los estándares de belleza. Por lo tanto, el uso de productos para el cabello como tintes y alisadores ha sido valorado como parte del cuidado personal y tiene una alta relación en la autoestima de las mujeres desde la antigüedad. Sin embargo, ha surgido una creciente preocupación por los posibles efectos adversos de su uso en la salud de las mujeres, especialmente por su reciente relación con el desarrollo de varios tipos de cáncer incluido el cáncer de mama, vejiga, útero y leucemia. Estos productos contienen sustancias químicas como aminas aromáticas y otros compuestos potencialmente cancerígenos que pueden interactuar con los receptores de estrógenos y alterar el equilibrio hormonal. Se han observado tasas más altas de cáncer en mujeres afroamericanas, debido al mayor uso de productos para el cabello que contienen compuestos hormonales activos y una combinación de factores de riesgo como la obesidad y la edad avanzada en el momento de la menarca. Estos hallazgos subrayan la necesidad de realizar más investigaciones en esta área.

Cómo citar:

Ortega Mora, S., Pachecho Rojas, J.A., & Abarca Solano, A.M. Uso de productos capilares y su relación con el desarrollo de cáncer en mujeres, revisión bibliográfica. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i4.793>

Palabras clave: Productos capilares, cáncer femenino, alisadores químicos.

ABSTRACT

Hair is an aesthetic component of important cultural significance and closely related to beauty standards. Therefore, the use of hair products such as dyes and relaxers has been valued as part of personal care and has a high association with women's self-esteem since ancient times. However, there has been growing concern about the possible adverse effects of its use on women's health, especially due to its recent relationship with the development of several types of cancer including breast, bladder, uterine and leukemia. These products contain chemicals such as aromatic amines and other potentially carcinogenic compounds that can interact with estrogen receptors and alter hormonal balance. Higher rates of cancer have been observed in African American women, due to increased use of hair products containing active hormonal compounds and a combination of risk factors such as obesity and older age at menarche. These findings underscore the need of further research in this area.

Keywords: Hair products, female cancer, chemical straighteners.



INTRODUCCIÓN

El cabello del cuero cabelludo puede ser de diferentes texturas, colores y longitudes, tiene un significado mucho mayor que el de ser un componente estético y esto representa un aspecto fundamental en la autoestima de las mujeres. Además, tiene un alto impacto sociocultural y una relación con estándares de belleza de todas las culturas. En este contexto, el uso de productos capilares como alisadores y tintes ha adquirido un importante valor en las rutinas de cuidado personal de muchas mujeres, sin embargo, la literatura médica disponible con respecto a la seguridad de estos productos es limitada a pesar de su uso tan extenso en la población general (1,2).

El alisado del cabello es un tipo de método que se utiliza para convertir el cabello rizado en liso mediante procesos físicos o químicos, temporales o permanentes para así obtener la textura lisa que se desea. Sin embargo, en los últimos años ha surgido una creciente preocupación en torno a los posibles efectos adversos que estos productos podrían tener en la salud de las mujeres que los usan. Se ha estudiado la posible relación con el sistema endocrino y los cambios hormonales que además desencadenan procesos asociados a la carcinogénesis (3,4).

El impacto de estos productos va mucho más allá de los efectos nocivos, pues también se plantean cuestiones éticas y sociales en relación con los estándares de belleza impuestos en las mujeres que, a menudo, se ven presionadas a cumplir con ciertos ideales estéticos (3,4).

El objetivo general de esta revisión bibliográfica fue identificar los principales tipos de cánceres asociados en las mujeres ante la exposición a los compuestos químicos capilares en tintes y alisados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos de revisión, ensayos clínicos y artículos de revisión en la base de datos científica de PubMed. Los términos utilizados fueron straightening and cancer con 41 resultados obtenidos, cancer and hair products con 20 resultados obtenidos, hair products and uterine cancer con 3 resultados obtenidos, hair products and breast cancer con 13 resultados y hair products and culture con 10 resultados obtenidos. Los criterios de inclusión para las publicaciones fueron: i) textos publicados de 2000-2024. ii) Publicaciones en idioma inglés y español. Como criterios de exclusión: i) publicaciones previas al año 2000. ii) publicaciones en otro idioma diferente al inglés y español. Posterior a su revisión, se eligieron los artículos según el título y resumen que contenían con el fin de descartar aquellos que no aplicaban para nuestros criterios de inclusión.

Relación entre la morfología capilar y su antecedentes socioculturales

No existen artículos que comparen las diferencias entre los tipos de cabello en el cuerpo a excepción de su evidente ubicación, por lo que para este enfoque se abordarán las características morfológicas del cabello del cuero cabelludo, el cual es una fibra de 60 a 80 μ m de diámetro y su exterior consiste en una capa de escamas planas e imbricadas que apuntan hacia afuera desde la raíz hasta la punta (5).

En el cuero cabelludo, los folículos pilosos suelen estar dispuestos en la unidad folicular compuesta por uno a cuatro pelos terminales y uno a dos pelos vellosos, glándula sebácea y rodeados por el mismo músculo erector del pelo (5).

El cabello está formado por 3 capas: cutícula, que representa la parte más externa y está formada por queratina, la cutícula cuyas células de la superficie exterior están recubiertas por la epicutícula. La última

capa, la corteza, la capa más gruesa, es responsable de la tonalidad del color del cabello, volumen, resistencia a la tracción y mecánica, pues contiene la mayor parte de queratina (5).

La forma en espiral del cabello está determinada por la expresión asimétrica de proteínas en los folículos pilosos, sin embargo, como aún no es posible modificar la forma del folículo piloso, la única forma de cambiar la apariencia del cabello es modificando sus propiedades fisicoquímicas (5).

Para poder lograr un cambio permanente como coloración, permanente o alisado en el cabello, este se debe someter a la realización de una reacción química de coloración, que debe ocurrir en la corteza. La decoloración, la permanente y el alisado alteran las propiedades físicas del cabello. Los enlaces disulfuro del tallo del cabello se rompen químicamente durante el peinado con ondas permanentes y alisados y luego se reforman una vez que se logra el cambio deseado para mantener el nuevo estilo (5,6).

En el mundo existe una gran cantidad de productos químicos para realizar el alisado con diferentes contenidos y aplicaciones los cuales se utilizan regularmente, lo cual somete al cabello a un cambio en la textura que es posible visualizar a través del microscopio como desgaste del tallo del cabello y contribuyen a que el cabello sea estructuralmente más débil, más propenso a enredarse y de apariencia más áspera, sin embargo, lo que sucede a nivel molecular es mucho más complejo (6,7).

Aunque el cabello humano no cumple con las funciones fisiológicas que brinda a otros mamíferos como protección de la barrera cutánea o termorregulación, el cabello y su coloración pueden tener un impacto significativo en la relevancia social percibida, así como en la salud emocional y psicológica de los seres humanos (6).

Algunas de las prácticas que todavía se utilizan para modificar la apariencia de este como su tinción, desde el año 1500 a. C. y el interés por la restauración del cabello, no ha decaído, ya que para 1860 se inicia el desarrollo de los tintes sintéticos por el descubrimiento de la reacción de la parafenilendiamina con el aire (6,7).

El cabello es una de las pocas características físicas humanas manipulables según las preferencias culturales. Estos cosméticos capilares utilizados son capaces de manipular las propiedades estructurales del cabello (6).

Identificación de agentes carcinógenos en tintes capilares

Para identificar los agentes carcinógenos en los tintes capilares se debe abordar las generalidades de estos, abarcando las categorías; estos se pueden dividir en los que realizan una actividad oxidativa siendo los tintes permanentes y los que son no oxidativos que pertenecen al grupo de los temporales y semipermanentes. Dentro de los tintes capilares que tienen un mayor riesgo para la salud de los usuarios están los permanentes y estos poseen 3 componentes; un agente precursor compuesto por aminas aromáticas sustituidas con grupo amino o hidroxilo, un agente acoplador compuesto por componentes aromáticos sustituidos con grupos donadores de electrones y un agente oxidante como el peróxido de hidrógeno (8).

Dentro del grupo de los precursores, las aminas aromáticas tienen representantes como la p-fenilendiamina, la cual induce apoptosis al promover las especies reactivas de oxígeno, también la N-Fenil-p-fenilendiamina y la 4-metoxi-m-fenilendiamina, de las cuales la segunda ha reportado ser carcinogénica en ratas y ratones. Los aminofenoles son otro compuesto que actúa como precursor y de estos la p-metilaminofenol. Del grupo de los acopladores el 2-metil-5-hidroxi-etilaminofenol puede ser cancerígeno (8).

Efectos del uso a largo plazo de productos capilares y el desarrollo de cáncer de mama

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más comunes en las mujeres y es la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Varios estudios de casos prospectivos y dos meta-análisis han informado que el uso personal de tintes para el cabello está asociado con el riesgo de cáncer de mama (8).

El cáncer de mama premenopáusico tiende a ocurrir en una etapa avanzada y tiene un peor pronóstico que el cáncer de mama diagnosticado después de la menopausia. La evidencia acumulada sugiere que la heterogeneidad etiológica depende del estado menopáusico en el momento del diagnóstico. Ciertos factores de riesgo tempranos, como el peso al nacer y la edad de la menarquia, están más fuertemente asociados con el cáncer de mama premenopáusico que con el cáncer de mama posmenopáusico. Los primeros años de vida, incluida la pubertad, son una época de rápido crecimiento celular y cambios en la mama y se ha considerado una ventana de riesgo potencial de susceptibilidad al cáncer (9).

El uso de productos capilares está muy extendido y suele iniciarse en la infancia y la adolescencia. Los productos para el cabello son una fuente potencial de carcinógenos y de disruptores endocrinos (EDC). Los EDC son sustancias exógenas que interactúan con los receptores de estrógenos o las vías de señalización de los estrógenos y alteran las funciones fisiológicas del sistema endocrino y el desarrollo de los tejidos. Este grupo heterogéneo de sustancias químicas incluye parabenos, bisfenoles, ftalatos y sustancias que se encuentran en los tintes para el cabello (8,9).

El uso de tintes para el cabello es muy común en mujeres mayores de 18 años, estos productos contienen más de 5.000 sustancias, incluidas las aminas aromáticas y otras sustancias con propiedades mutagénicas y alteradoras endocrinas. Se ha demostrado que los componentes de los tintes como el sulfato de 2,4-diaminoanisol y la parenilediamina inducen tumores. Las mujeres que han usado tinte para el cabello durante el último año tienen más probabilidad de detectar aductos de ADN-ABP en las células epiteliales de los conductos mamarios. Estos tratamientos químicos, utilizados para alisar o bien relajar el cabello de forma permanente o semipermanente, contienen una mezcla de sustancias químicas, incluidos un carcinógeno elaborado a partir del ingrediente activo del formaldehído. Asimismo, estos productos pueden desarrollar varios tipos de cánceres (10).

Efectos del uso a largo plazo de productos capilares y el desarrollo de otros tipos de cáncer

Los tipos de cáncer documentados tienen algún grado de relación con el uso de productos capilares como el cáncer de vejiga en mujeres, la malignidad más común del sistema urinario y su aparición es más frecuente en hombres, por lo cual es importante documentar e indagar la aparición en mujeres. La arilamina es una amina aromática asociada a la aparición de cáncer de vejiga, utilizada en gran porcentaje de los tintes de cabello. Se cree que su relación con el cáncer se debe a agentes cancerígenos excretados por la orina, que se van almacenan a nivel de la vejiga (11, 12).

Un estudio demostró la relación entre la aparición de cáncer de vejiga con el uso de tintes de cabello permanentes, pero demostró que no hay un aumento en la mortalidad. Se debe tomar en cuenta que las aminas aromáticas no se encuentran solo en los tintes, sino que también en el cigarro, plástico, pintura, fungicidas, comida y demás productos cosméticos y se plantea que la exposición a usuarios y peluqueros, por lo cual debe ser considerada como un factor de riesgo en abundancia (12-14).

Se ha estudiado si el uso de tintes de cabello en una madre puede influir en la aparición de cáncer en el feto y futuro niño. Se ha reportado que su uso durante el primer trimestre aumenta el riesgo de leucemia linfoblástica aguda, por otro lado, si es usado durante la lactancia se asocia a riesgo de leucemia mieloide aguda. Con respecto a los tumores cerebrales en la infancia estos presentan una incidencia de 5 por cada 100000 niños con una edad de aparición que promedia los 5 años, se han logrado asociar un riesgo aumentado para los niños de madres que usaron productos tintes semi-permanentes el mes antes del embarazo y durante el primer trimestre, aunque no se asocia la dosis con el riesgo (8,15).

El cáncer de ovario es otro que se ha estudiado su relación con los productos capilares, este es de una importancia considerable ya que es la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres, además que su diagnóstico se considera difícil debido a que sus síntomas imitan a otros problemas de salud benignos. Este tipo de cáncer tiene factores de riesgo muy relacionados con la genética y herencia, pero no se debe dejar de lado la posible influencia de factores ambientales como los productos capilares como alisadores, relajantes o productos de planchado ya que estos han demostrado un incremento en el riesgo de aparición del cáncer. Productos como los tintes capilares se cree que posiblemente también aumenten el riesgo de este tipo de cáncer, sin embargo, aún no se ha logrado documentar una relación clara (11,16).

Los cánceres hematopoyéticos incluyen un grupo de tumores malignos que surgen en la sangre periférica, la médula ósea y el sistema linfohematopoyético, como la leucemia, el mieloma múltiple y el linfoma. El uso de los tintes para el cabello es un factor de riesgo de cáncer mielodisplásico primario. El riesgo de leucemia inducida por tintes para el cabello y otras neoplasias linfocíticas aumenta con el uso prolongado y mayor frecuencia de uso (8).

El cáncer de útero es la neoplasia maligna más frecuente en la pelvis femenina, es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres, en los países de ingreso económico bajo y medio la tasa de incidencia y mortalidad son altas lo que refleja la falta de accesibilidad a la vacuna y pruebas de tamizaje. Una de las principales causas de la aparición de cáncer uterino es la exposición prolongada a estrógenos, debido a esto se ha estudiado la relación de estos agentes con la desregulación hormonal y la aparición del cáncer uterino. Sí se ha documentado relación tanto con este tipo de cáncer, como con el de mama y de ovario, mencionados anteriormente (11,17,18).

Relación entre el desarrollo de cáncer en diferentes grupos étnicos

Aunque el cáncer de mama es el cáncer más diagnosticado entre las mujeres afroamericanas y caucásicas de los Estados Unidos, se evidencian importantes disparidades raciales tanto en la morbilidad como en la mortalidad por cáncer de mama. Las mujeres afroamericanas tienen un riesgo menor de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida que las mujeres blancas, pero tienen un mayor riesgo de morir a causa de cáncer de mama. Desde 1980, las tasas de mortalidad por cáncer de mama entre las mujeres afroamericanas han superado las de las mujeres blancas y, aunque las tasas de mortalidad han disminuido para ambos grupos, en 2001 la tasa estandarizada por edad para las mujeres afroamericanas era un 30% más alta que la de las mujeres blancas. Muchos productos para el cabello contienen compuestos que alteran el sistema endocrino y carcinógenos que puedan estar relacionados con el cáncer de mama. Los productos utilizados principalmente por mujeres afroamericanas pueden contener más compuestos hormonales activos (19).

Las mujeres afroamericanas también tienen un perfil de factores de riesgo diferente al de las mujeres blancas. Tienen una edad de menarquia más avanzada, un mayor grado de obesidad y menor actividad física. Las mujeres afroamericanas también son diagnosticadas más tarde, tienen más tumores con receptores de estrógenos negativos y tumores más agresivos que las mujeres blancas y estas características también se asocian con un nivel socioeconómico más bajo (19).

En un resultado de un estudio coherente que incluyó a 50.884 mujeres de 35 a 74 años en los Estados Unidos y Puerto Rico entre 2003 y 2009, encontró que el uso de tintes para el cabello era menos común entre las

adolescentes ya que menos del 3% usaba tintes permanentes o semipermanentes. Por el contrario, el uso de alisadores de cabello y permanentes fue más común entre los adolescentes: aproximadamente el 10% de las mujeres informaron haber usado alisadores y el 34% informó que usaban permanentes. Mientras tanto, las mujeres afroamericanas eran mucho más propensas que las mujeres blancas a usar planchas y alisadores para el cabello durante la adolescencia. En contraste, el 37% de las mujeres blancas y el 9% de las mujeres afroamericanas informaron haber utilizado alguna permanente durante la adolescencia (9,19).

Un estudio de casos y controles demostró que el uso de tintes de tonos oscuros en mujeres afroamericanas se asoció con un aumento del 51% en el riesgo general de cáncer de mama y un aumento del 72% en el riesgo de enfermedad con receptores de estrógenos positivos, mientras que en mujeres de etnia blanca, el uso de alisadores se vinculó con un aumento del 74% en el riesgo de cáncer de mama y más del doble de riesgo de enfermedad con receptores de estrógenos negativos, estos hallazgos demuestran que se requiere de una delicada interpretación y consideraciones específicas (20).

CONCLUSIÓN

Los productos capilares como tintes y alisadores son capaces de interactuar con el sistema endocrino del cuerpo y pueden alterar el equilibrio hormonal, interactuar con receptores de estrógeno y posteriormente aumentar el riesgo de cáncer. La literatura destaca que, aunque las mujeres afroamericanas tienen un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida, enfrentan una mayor tasa de mortalidad en comparación con mujeres blancas, posiblemente por diagnósticos más tardíos, tumores más agresivos y factores socioeconómicos, por lo que además se destaca la complejidad de la relación entre la etnia y el cáncer. Promover una mayor conciencia sobre los riesgos asociados al uso de estos productos permite a las mujeres estar mejor informadas sobre la afectación a su salud y el incremento en la conciencia puede llevar a la reducción del uso prolongado de estos compuestos. Se debe instar a tomar medidas y a fomentar la investigación para poder obtener una regulación más estricta de los productos capilares en las mujeres y posteriormente disminuir el riesgo de cáncer de mama por exposición a estas sustancias.

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. Gavazzoni Dias MF. Hair cosmetics: An overview. *Int J Trichology* [Internet]. 2015;7(1):2.
2. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Cozier YC, Lenzy YM, Bertrand KA. Hair product use and breast cancer incidence in the Black Women's Health Study. *Carcinogenesis* [Internet]. 2021; 42(7):924-30.
3. Chang C-J, O'Brien KM, Keil AP, Gaston SA, Jackson CL, Sandler DP, et al. Use of straighteners and other hair products and incident uterine cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2022; 114(12):1636-45.
4. Barreto T, Weffort F, Frattini S, Pinto G, Damasco P, Melo D. Straight to the Point: What do we know so far on hair straightening? *Skin Appendage Disord* [Internet]. 2021; 7(4):265-71.
5. Buffoli B, Rinaldi F, Labanca M, Sorbellini E, Trink A, Guanziroli E, et al. The human hair: from anatomy to physiology. *Int J Dermatol* [Internet]. 2014;53(3):331-41.

6. Harrison S, Sinclair R. Hair colouring, permanent styling and hair structure. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2003; 2(3-4):180-5.
7. Park AM, Khan S, Rawnsley J. Hair biology. *Facial Plast Surg Clin North Am* [Internet]. 2018; 26(4):415-24.
8. He L, Michailidou F, Gahlon HL, Zeng W. Hair dye ingredients and potential health risks from exposure to hair dyeing. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2022; 35(6):901-15.
9. White AJ, Gregoire AM, Taylor KW, Eberle C, Gaston S, O'Brien KM, et al. Uso de tintes, planchas y permanentes para el cabello en adolescentes en relación con el riesgo de cáncer de mama. *Cáncer Int J* [Internet]. 2021; 148(9):2255-63.
10. Eberle CE, Sandler DP, Taylor KW, White AJ. Uso de tintes para el cabello y alisadores químicos y riesgo de cáncer de mama en una gran población estadounidense de mujeres blancas y negras. *Cáncer Int J* [Internet]. 2020;147(2):383-91.
11. Norris TL. Porth. *Fisiopatología: Alteraciones de la salud*. 10th ed. Lalchandani R, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
12. Chung K-T. Azo dyes and human health: A review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* [Internet]. 2016; 34(4):233-61.
13. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, Dulon M, Nienhaus A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med* [Internet]. 2010; 67(5):351-8.
14. Farzaneh F, Mehrparvar AH, Lotfi MH. Occupations and the risk of bladder cancer in Yazd province: A case-control study. *Int J Occup Environ Med* [Internet]. 2017; 8(4):191-8.
15. Holly EA, Bracci PM, Hong M-K, Mueller BA, Preston-Martin S. West Coast study of childhood brain tumours and maternal use of hair-colouring products. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2002; 16(3):226-35.
16. White AJ, Sandler DP, Gaston SA, Jackson CL, O'Brien KM. Use of hair products in relation to ovarian cancer risk. *Carcinogenesis* [Internet]. 2021; 42(9):1189-95.
17. Chang C-J, O'Brien KM, Keil AP, Gaston SA, Jackson CL, Sandler DP, et al. Use of straighteners and other hair products and incident uterine cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2022; 114(12):1636-45.
18. World Health Organization. *Cáncer de cuello uterino* [Internet]. Fecha de citación: Junio de 2024.
19. McCullough ML, Feigelson HS, Diver WR, Patel AV, Thun MJ, Calle EE. Factores de riesgo de cáncer de mama mortal en mujeres afroamericanas y blancas en una gran cohorte prospectiva de EE. UU. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2005;162(8):734-42. Fecha de citación: Junio de 2024.
20. Llanos AAM, Rabkin A, Bandera EV, Zirpoli G, Gonzalez BD, Xing CY, et al. Hair producto use and breast cancer risk among African American and White women. *Carcinogenesis* [Internet]. 2017; 38(9): 883-92.

Hemorragia digestiva alta: orientación diagnóstica y conducta actual sobre las estrategias terapéuticas, revisión bibliográfica

Upper gastrointestinal bleeding: diagnostic orientation and actual behavior regarding therapeutic strategies, literature review

Jackeline Quirós Pérez¹, Cristian Andrés Herdoíza Morales², Jorge Andrés Segnini Miranda³

1 y 2 Médico General, Consulta Externa, Área de Salud Moravia, Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), San José, Costa Rica.

3 Médico Residente, Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital San Rafael de Alajuela, Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), Alajuela, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Jackeline Quirós Pérez jackyqp7278@gmail.com

RESUMEN

La hemorragia digestiva alta constituye una de las causas de patología gastrointestinal de carácter urgente que amerita un diagnóstico y manejo expedito para reducir, de manera significativa, la morbimortalidad asociada.

Para clasificarla se puede dividir en variceal o no variceal. Para la enfermedad no variceal destaca la presencia de úlcera péptica como principal factor etiológico donde juega un papel importante la colonización por parte de la *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). En el momento de evaluar al paciente se debe tomar en cuenta la historia previa de sangrado, ya que esta resulta importante a la hora de pensar en una recurrencia del mismo cuadro hemorrágico previo. Además, hay otros factores de riesgo que participan en la sospecha de esta patología.

Es importante tomar en cuenta que existen diversos diagnósticos diferenciales los cuales se abordan a lo largo del artículo. Saber diferenciar cada uno permite un tratamiento y manejo adecuado.

Para el tratamiento existen tres etapas relevantes que deben seguirse en orden para garantizar el manejo más organizado posible y mejorar la supervivencia del paciente, los cuales son manejo pre endoscópico, endoscópico y post endoscópico.

Palabras clave: Úlcera péptica, varices esofágicas, escala de Glasgow-Blatchford, Lesión Dieulafoy, manejo endoscópico.

ABSTRACT

Upper gastrointestinal bleeding constitutes one of the causes of gastrointestinal pathology when it comes to urgent care, that needs a prompt diagnosis and management to significantly reduce morbidity and mortality. In order to classify gastrointestinal bleeding, it can be divided into non variceal and variceal. For non variceal bleeding it stands out the presence of peptic ulcer disease in which the principal involved etiology corresponds to the colonization of *Helicobacter pylori*. When evaluating the patient, it is necessary to keep in mind previous history of bleeding,

Cómo citar:

Quirós Pérez, J., Herdoíza Morales, C. A., & Segnini Miranda, J. A. Hemorragia digestiva alta: orientación diagnóstica y conducta actual sobre las estrategias terapéuticas, revisión bibliográfica. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i4.802>

Recibido: 13/Jun/2024

Aceptado: 04/Dic/2024

Publicado: 13/Dic/2024



because it will be important for a possible recurrence of the hemorrhagic episode. Also, there are other risk factors that constitute an element to take into account for evaluating the patient in which this pathology is suspected.

It is of great importance to keep in mind that there are several differential diagnoses that will be reviewed throughout this article. Knowing the difference between each one, allows an adequate treatment and management.

For treatment, there are three relevant stages that should be followed in order to guarantee the most organized management possible and improve the patient's survival, these are pre endoscopic, endoscopic and post endoscopic management.

Keywords: Peptic ulcer, esophageal varices, Glasgow-Blatchford score, Dieulafoy lesion, endoscopic management.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva alta es la pérdida sanguínea en el tracto gastrointestinal que abarca desde la región orofaringe hasta el ligamento de Treitz (1). La causa más común de hemorragia digestiva alta que requiere hospitalización corresponde a las úlceras. Otras causas dentro de las cuales están las varices esofágicas, la gastritis y la esofagitis ocasionalmente produce una hemorragia arterial masiva; angiodisplasia, la lesión Dieulafoy, los tumores malignos como el carcinoma y el linfoma en fases avanzadas (2).

Existen ciertos métodos para el apoyo y la estratificación del riesgo como la escala de Glasgow-Blatchford y la escala Rockall, que apoyan al médico en la valoración inicial del paciente lo que permite una toma de decisión clínica adecuada (2).

En este artículo abordaremos aspectos de la hemorragia digestiva alta desde su diagnóstico hasta el manejo médico y quirúrgico (3).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza una revisión sobre el manejo de la hemorragia digestiva alta según su etiología en población adulta, sin distinción de sexo, tomándose en cuenta las últimas investigaciones y avances en el tratamiento y diagnóstico, considerando las variaciones en el enfoque terapéutico para cada tipo de etiología. Para ello, se han utilizado diversas fuentes de información científica obtenidas a través de bases de datos reconocidas a nivel internacional, tales como Scielo, PubMed, ScienceDirect y EBSCO utilizando palabras claves como hemorragia digestiva alta, tratamiento, diagnóstico. Se excluyeron artículos que no estaban directamente relacionados con el tema principal de la hemorragia digestiva alta, estudios previos al año 2019, revisiones no sistemáticas, artículos de opinión, así como aquellos que no presentaban datos sobre el manejo terapéutico y diagnóstico. Como criterios de inclusión se tomaron artículos en inglés y español publicados entre 2019 y 2024 de tipo revisiones sistemáticas, metaanálisis, artículos que hagan referencia a las guías clínicas actuales sobre el manejo de la hemorragia digestiva alta de sociedades como la American College of Gastroenterology (ACG), la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), o la American Gastroenterological Association (AGA), revisiones y artículos de consenso y estudios originales en el ámbito el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia digestiva alta, sus etiologías comunes, estrategias diagnósticas y enfoques terapéuticos.

Epidemiología

La causa principal de la hemorragia digestiva alta está dada por la úlcera péptica cuya incidencia es del 50% al 60% seguido solo por el sangrado variceal en un 4-16%. La hospitalización por úlcera péptica ha disminuido en un 30%, sin embargo, ha aumentado por lesión de Dieulafoy en un 33%, por angiodisplasia en un 32% y neoplasia en un 50%. En cuanto a la tasa de mortalidad por sangrado digestivo pasó de un 2.6% a un 1.9% (2).

Evaluación del paciente

Se debe hacer una evaluación de la historia previa ya que más de un 60% de los pacientes con sangrado digestivo anterior tienen resangrado de la misma lesión que originó el primer episodio de sangrado (4).

Factores de riesgo

Las causas de sangrado digestivo específico incluyen: sangrado por úlceras péptica, gastritis, esofagitis, sangrado variceal, síndrome de Mallory Weiss y cáncer (4).

Diagnóstico

El diagnóstico de la hemorragia digestiva alta es clínico; en varias ocasiones se entrelaza con el manejo, para ello se emplea distintos análisis de laboratorio, estudios de imagen y técnicas que faciliten el estudio diagnóstico de esta afección (5).

Diagnóstico diferencial

Enfermedad ácido péptica

La hemorragia digestiva alta suele ser ocasionada principalmente por la enfermedad de úlcera péptica. La ulceración ocurre cuando los factores endógenos (como el ácido, la pepsina y la bilis) o exógenos superan el mecanismo de defensa de la mucosa. La ingesta de AINES e infección por *helicobacter pylori*, podrían constituir el origen de una úlcera tanto gástrica como duodenal (6,7).

La úlcera duodenal resulta ser más comúnmente asociada a aquellas personas detectadas con gastritis debido a *Helicobacter pylori*, principalmente en la variedad antral, cuya reducción de somatostatina conduce a un aumento de las células D, y a un incremento de gastrina que consecuentemente aumenta la secreción ácida en el intestino. Otras causas menos usuales de úlcera péptica incluyen el estrés psicológico y la secreción excesiva de ácido (gastrinoma) (6,7).

La úlcera inducida por estrés es más frecuente en pacientes con enfermedad grave en lo que respecta servicios especializados como el de cuidados intensivos, particularmente aquellos con largos períodos de ventilación mecánica y trastornos en la coagulación como factores de riesgo predominantes. En la enfermedad ácido péptica, los pacientes pueden experimentar dolor epigástrico. Frecuentemente, la presentación de la úlcera gástrica experimenta dolor que aumenta con la ingesta de alimentos, mientras que en la úlcera duodenal, el dolor disminuye cuando no se ingieren alimentos. Además, la úlcera péptica puede presentarse sin dolor, independientemente de su causa subyacente (6,7,8).

Se aconseja evaluar a individuos con historial o padecimiento de úlcera péptica en actividad a menos que se haya confirmado una remisión anterior. Se debe proporcionar terapia a todos aquellos con resultado positivo para *H. pylori* (6,7,8).

Varices esofágicas

El desangramiento por várices esofágicas viene a ser la segunda causa en frecuencia del sangrado gastrointestinal alto y resulta de gran importancia a la hora de evaluar en aquellos pacientes que presenten antecedentes de cirrosis e hipertensión portal. De la totalidad de pacientes con enfermedad por cirrosis se ha encontrado que la mitad de ellos, desarrollan varices gastroesofágicas debido a cambios en la presión hepática (elevación superior a 10-12 mmHg). Sin embargo, el 60% de los casos de hemorragia digestiva alta en pacientes con cirrosis no guardan relación con hipertensión portal. Dentro de los síntomas que pueden aparecer por enfermedad variceal son: melena, hematemesis o hematoquezia, dependiendo de la severidad del sangrado. Durante la evaluación médica resulta necesario prestar especial atención a los hallazgos sugerentes de hepatopatía crónica evolucionada con hipertensión portal (6,7).

Esofagitis

Corresponde aproximadamente al 10% de los casos de sangrado digestivo alto. En cuanto a los detonantes de mayor relevancia para esta causa corresponde: la enfermedad severa de reflujo gastroesofágico y el abuso de alcohol, los cuales tienen como complicación un sangrado importante. Otras causas de esofagitis con sangrado incluyen la esofagitis por ingestión de pastillas y la esofagitis infecciosa. Aunque es poco común puede darse que por un proceso isquémico se evoluciona a necrosis, y este debe de sospecharse en pacientes que presentan datos de inestabilidad hemodinámica. El síntoma característico reportado en la mayoría de los casos constituye a la hematemesis, por lo que normalmente la melena aunque puede estar presente no sería el más común en esta etiología. La presencia de odinofagia y disfagia dependerá de la cronicidad y gravedad de la causa subyacente (6,9,10).

Lesión Dieulafoy en hemorragia digestivo alto

Es una malformación vascular del estómago proximal, generalmente dentro de los 6 cm desde el cardias hacia la curvatura menor, aunque también puede ocurrir en todo el tracto gastrointestinal. Esta lesión representa entre el 2% y el 5% de los casos con un sangrado agudo, desde el punto de vista endoscópico, la lesión se presenta como un largo vaso submucoso que ha desarrollado una úlcera, debido al gran tamaño del vaso, la hemorragia puede ser masiva y profusa; la ruptura suele ocurrir debido a la gastritis crónica que puede inducir necrosis en la pared del vaso o la ingesta de alcohol, siendo más prevalente en hombres durante la tercera y décima década de la vida (10).

AINES en sangrado digestivo alto

El uso diario de AINES puede aumentar el riesgo de úlcera gástrica hasta 40 veces y el de úlcera duodenal hasta 8 veces. El uso prolongado de AINES está asociado con una incidencia del 20% en el desarrollo de úlceras en la mucosa. La terapia médica incluye evitar medicamentos ulcerogénicos y comenzar con fármacos gastroprotectores como inhibidor de bomba de protones (IBP) o un antagonista de los receptores de histamina tipo 2 para proteger la mucosa (10,11, 12). Pueden ocasionar úlceras duodenales o gástricas al inhibir la ciclooxigenasa, lo que conlleva a una reducción en la producción de prostaglandinas en la mucosa, afectando su capacidad defensiva.

Otras causas

Usualmente cuando se realiza una endoscopia programada se puede evidenciar malformaciones arteriovenosas sin mayor trascendencia clínica; sin embargo, algunas de mayor tamaño pueden ser causa de un sangrado digestivo alto; el desgarro de Mallory-Weiss resulta de la laceración de la mucosa esofágica secundario

a vómitos o arcadas incoercibles (6,7). Un desgarró en la mucosa distal del esófago a menudo se cura espontáneamente, pero puede provocar un sangrado significativo (4,13).

Las causas de malignidad esofágica, gástrica y duodenal pueden provocar sangrado, aunque es muy raro. Las fístulas aortoentéricas son poco comunes y pueden surgir como un hallazgo tardío de intervenciones quirúrgicas a nivel abdominal o vascular, siendo el sitio principal de aparición el duodeno, típicamente se manifiesta con un episodio inicial de hematemesis o hematoquecia, seguido de un período de varios días sin sangrado y luego una hemorragia masiva subsecuente con colapso cardiovascular, acompañado de fiebre, dolor de espalda o abdominal y datos sugerentes de sepsis (6).

Manejo pre endoscópico

Se requiere de una evaluación inmediata para establecer la severidad de la condición, realizando una evaluación primaria que valora la vía aérea, la circulación y una revisión secundaria que completa la historia clínica y el examen físico; estos dos últimos elementos son la base para una orientación diagnóstica donde resulta relevante la confirmación de melena o hematemesis (5).

Se debe iniciar con la valoración de vía aérea, respiración y circulación para asegurar al paciente. También se debe proteger la vía aérea y asegurar dos vías periféricas para establecer prioridades: el proceso de reanimación temprana con el ajuste de los valores hemodinámicos, niveles de hemoglobina y corrección de coagulopatías que impacta en la disminución de la mortalidad en un paciente con hemorragia digestiva alta, esta se da a través de la recuperación de volumen sanguíneo mediante la administración de oxígeno suplementario, aporte de líquidos intravenosos (cristaloides o Ringer-lactato) o hemocomponentes; es importante mantener la monitorización de signos vitales y la toma de exámenes de laboratorio complementarios. Dependiendo de la estabilidad hemodinámica se puede optar por un manejo ambulatorio o bien el traslado a una unidad de mayor complejidad (5).

Es necesario analizar la morbilidad y el riesgo de resangrado para establecer su tratamiento para ello se puede emplear la escala de rockall y de Glasgow-Blatchford (2,13).

La escala de Glasgow-Blatchford utiliza variables como el valor del nitrógeno ureico sanguíneo, la hemoglobina, la presión arterial, la frecuencia cardiaca, la presentación del cuadro con melena o síncope así como la comorbilidad de enfermedad hepática o insuficiencia cardiaca, cuyo puntaje es de 0 a 29 (5). Las directrices recomiendan que los pacientes con SGB ≤ 1 pueden tratarse como pacientes ambulatorios, con una sensibilidad del 99% y especificidad del 35-40% (14,15).

La escala rockall es empleada tanto previo como posterior a la endoscopia (Elroy Patrick). La escala rockall toma en cuenta 6 variables: edad, shock, comorbilidad, diagnóstico y la presencia de un estigma mayor de hemorragia reciente; para cada variable da una puntuación de 0 a 3, en la primera valoración el máximo puntaje es de 7 y posterior a la endoscopia es de 11. Si la puntuación es < 2 , el riesgo de resangrado es del 4 % y la mortalidad $< 0,1$ %. Si la puntuación es > 5 , el riesgo de resangrado es > 24 % y mortalidad $> 11\%$, y una puntuación > 8 tiene un alto riesgo de muerte (2).

La diferencia entre escalas es que la Glasgow-Blatchford identifica a pacientes con menor riesgo y que podrían ser tratados de forma ambulatoria mientras que la escala de Rockall y la puntuación AIMS65 (albúmina $< 3,0$ g/dl, índice internacional normalizado [INR] $> 1,5$, alterado, el estado mental, la presión arterial sistólica ≤ 90 mm Hg y la edad > 65 años) predicen de manera más confiable la mortalidad (13,15).

Manejo médico y endoscópico

El manejo médico general de una hemorragia digestiva alta consiste en el manejo endoscópico y la administración de fármacos que disminuyen el riesgo de resangrado o la mortalidad (5,12). En ese sentido, un pilar es el uso de IBP que favorece tempranamente la reepitelización de la mucosa gástrica, medicamentos procinéticos como la metoclopramida y la eritromicina que reducen la repetición de endoscopia, fármacos vasoconstrictores espláncnicos análogos de la somatostatina (octreótido) y de la vasopresina (terlipresina), además se aconseja la aplicación de antibióticos de amplio espectro puesto que disminuyen complicaciones y el riesgo de resangrado y complicaciones, los fármacos beta bloqueadores reducen la presión portal y con ello el riesgo de resangrado, más recientemente el uso de ácido tranexámico también reduce el riesgo de resangrado y la mortalidad cuando la etiología del sangrado es no variceal (5).

Según la etiología se puede realizar un manejo médico específico, en el caso de úlcera péptica se recomienda la interrumpir el consumo de AINES, inhibidores de recaptura de serotonina (ISRS) y la aspirina (AAS), el uso de IBP en bolo de 80 mg intravenoso (IV) asociado a infusión continua de 8 mg/h IV, en la erradicación la infección por *H pylori* con un ciclo de claritromicina 500 mg cada 12h por 14 días en conjunto con amoxicilina 1 g cada 12h por 14 días y omeprazol 20 mg cada 12h por 14 días; en alergia a betalactámicos se puede sustituir del esquema anterior la amoxicilina por metronidazol 500 mg cada 12h por 14 días (16,17). En el desgarró de Mallory-Weiss se administra IBP igual que en úlcera péptica y se agrega antieméticos como Ondansetrón 4-8 mg IV cada 8 h. Para el manejo de várices gastroesofágicas se recomienda el uso octreotide en bolo de 50 mcg IV asociado a infusión continua de 50 mcg/h o la terlipresina que en sangrado activo se dará en dosis de 2 mg IV cada 4-6 h y una vez controlado en dosis de 1 mg IV cada 4-6 h, el uso de ceftriaxona 2 gramos IV cada 24 h por 7 días y propranolol 20 mg cada 12 h. En caso de gastritis y esofagitis erosiva se usa IBP IV en igual dosis que la dada en úlcera péptica y posteriormente se traslapa oralmente por 8-12 semanas para realizar control endoscópico. Finalmente, para gastritis por estrés se emplea IBP en bolo e infusión como ya descrita y se puede asociar vasoconstrictores espláncnicos en casos refractarios (5).

El estudio de elección diagnóstico y terapéutico para la hemorragia digestiva alta es la esofagogastroduodenoscopia que tiene una alta sensibilidad cercana al 98% y una especificidad que varía considerablemente del 30 al 100%, su empleo en menos de 24h obtiene mejores rendimientos en términos de mortalidad, estancia hospitalaria y recidiva de sangrado, permite observar el sitio de sangrado, estratificar el riesgo de mortalidad, resangrado y cirugía a través de la clasificación de Forrest y realizar una hemostasia endoscópica con alguna de las opciones de tratamiento como la inyectoterapia, la electrocoagulación (térmica), mecánica (hemoclips, ligaduras) o medios tópicos (spray); cabe señalar que para varices esofágicas se opta el uso de ligaduras por su menor tasa de complicaciones, mientras que en el contexto de varices gástricas el uso de escleroterapia (5, 12).

El tratamiento quirúrgico actualmente es poco frecuente, se reserva cuando hay un fallo en el control del sangrado de al menos 2 intentos por endoscopia, fallo en el manejo endovascular por radiología y sangrado masivo que no logra estabilidad hemodinámica (5).

Manejo post endoscópico

Este consiste en los cuidados posteriores al manejo endoscópico. El objetivo principal corresponde a evitar la recurrencia de hemorragia mientras sana la lesión y la recurrencia a largo plazo de resangrado, el empleo de IBP viene a buscar un ph de 6 o mayor que mejore la sobrevida (5).

Además, en caso de que el paciente presente infección por *helicobacter pylori*, esta debe tratarse ya que su erradicación influye en la prevención de recidivas de sangrado (5).

Otro de los cuidados a tener en cuenta post endoscopia sería: en caso de tener que utilizar AINES no selectivos adicionar un IBP, esta medida disminuye el riesgo de sangrado ya que el uso de AINES no selectivos podría aumentarlo. La recomendación sería utilizar preferiblemente inhibidores selectivos de la COX 2, junto con algún inhibidor de bomba de protones (5).

CONCLUSIÓN

El sangrado digestivo alto es un desafío importante en la práctica clínica, requiere un enfoque multidisciplinario y una evaluación exhaustiva del paciente, los avances en diagnóstico y tratamiento han mejorado significativamente la atención de los pacientes. La historia clínica detallada y el análisis de eventos de riesgo son fundamentales para determinar el curso del manejo.

El diagnóstico diferencial preciso es esencial para un tratamiento adecuado, considerando diversas patologías como úlceras pépticas, varices esofágicas, esofagitis y la lesión de Dieulafoy.

Es fundamental la importancia del tratamiento temprano de la causa de fondo para mejorar la evolución del paciente.

El manejo pre-endoscópico se centra en la estabilización hemodinámica y la preparación para la endoscopia, mientras que el manejo endoscópico permite la localización del origen del sangrado y la aplicación de medidas terapéuticas. El tratamiento médico incluye el uso de IBP, antibióticos, vasoconstrictores y otros fármacos según la etiología subyacente.

El manejo post-endoscópico se enfoca en prevenir nuevos episodios de sangrado digestivo alto y promover la cicatrización de la lesión. El uso de AINES con moderación y medidas adicionales como la terapia con inhibidores selectivos de la COX-2 son importantes para reducir el riesgo de sangrado recurrente.

Un enfoque integral y secuencial que abarca desde la evaluación inicial hasta el manejo post-endoscópico es esencial para lograr resultados favorables en pacientes con hemorragia digestiva alta.

Recomendaciones del autor

Usar escalas como blachtford y rockall para estimar la severidad del sangrado y priorizar intervenciones.

Ofrecer la protección gástrica antes de iniciar inhibidores de bombas de protones intravenosos para disminuir el riesgo de sangrado activo y promover la hemostasia.

Realizar una endoscopia temprana en las primeras 24 horas idealmente en las primeras 12 horas con pacientes de alto riesgo.

Confirmar el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento erradicador de h. pylori, una vez estabilizado el paciente.

Continuar con tratamiento inhibidor de bombas de protones posterior a estabilización y ajustar dosis según riesgo de resangrado, en profilaxis de resangrado.

Evaluar la necesidad de suspender o ajustar medicamentos que contribuyan con el riesgo de resangrado (por ejemplo: aines y anticoagulantes).

Prevenir recurrencias, esto se logra con la profilaxis primaria o secundaria con inhibidores de bomba de protones, en pacientes con factores de riesgo persistentes. En los pacientes con cirrosis o varices esofágicas, indicar betabloqueantes no selectivos o ligadura endoscópica.

Educar al paciente informando sobre la importancia de evitar factores de riesgo como el consumo de aines o alcohol. Además, promover la adherencia al tratamiento de h pylori y de comorbilidades asociadas.

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. Alişkan H, Kılıç M. Association between ABO groups and mortality in upper gastrointestinal bleeding. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2023;69(7). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.20230386>. Consultado el 27/04/2024.
2. Alali, A. A., & Barkun, A. N. (2022). An update on the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Gastroenterology Report, 11. <https://doi.org/10.1093/gastro/goad011>. Consultado el 27/04/2024.
3. Weledji, E. P. (2020). Acute upper gastrointestinal bleeding: A review. Surgery in Practice and Science, 1(100004), 100004. <https://doi.org/10.1016/j.sipas.2020.100004>. Consultado el 27/04/2024.
4. Wilkins, T., Wheeler, B., & Carpenter, M. (2020). Upper gastrointestinal bleeding in adults: Evaluation and management. American Family Physician, 101(5), 294-300. Consultado el 27/04/2024
5. Martinez Salinas, G. A., Figueroa Navarro, P. P., Toro Perez, J. I., García Carrasco, C., & Csendes Juhasz, A. (2021). Conducta actual frente a la Hemorragia Digestiva Alta: Desde el diagnóstico al tratamiento. Revista de Cirugía, 73(6). [Bhttps://doi.org/10.35687/s2452-454920210061132](https://doi.org/10.35687/s2452-454920210061132). Consultado el 04/05/2024.
6. Kamboj, A. K., Hoversten, P., & Leggett, C. L. (2019). Upper gastrointestinal bleeding: Etiologies and management. Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic, 94(4), 697-703. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.022>. Consultado el 04/05/2024
7. Cuartas Agudelo YS, Martínez Sánchez LM. Aspectos clínicos y etiológicos de la hemorragia digestiva alta y sus escalas de evaluación. Rev médicas UIS [Internet]. 2020;33(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v33n3-2020001>. Consultado el 04/05/2024.
8. Guerrero A, Aldehuelo RS, Miguel AF de, Albillos A. Actualización de la hemorragia digestiva. Valoración clínica, diagnóstico diferencial y manejo hospitalario. Medicine [Internet]. 2019;12(87):5117-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2019.10.004>. Consultado el 04/05/2024.
9. Brandolino MS, Lapi S, Rodríguez G. Esofagitis necrotizante aguda. Cir Urug (Impresa) [Internet]. 2023;7(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31837/cir.urug/7.1.8>. Consultado el 11/05/2024.
10. Mujtaba S, Chawla S, Massaad JF. Diagnosis and management of non-variceal gastrointestinal hemorrhage: A review of current guidelines and future perspectives. J Clin Med [Internet]. 2020;9(2):402. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9020402>. Consultado el 11/05/2024.

11. Upchurch BR. Upper Gastrointestinal Bleeding (UGIB). Anand B, editor. 2021 Sep 21; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/187857-overview?form=fpf>. Consultado el 11/05/2024.
12. Orbis PC, Laguna CB, Miguel I. S, Mallada GH, Arbeloa AL. Hemorragia digestiva alta no varicosa. *Medicine* [Internet]. 2020;13(3):136-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2020.01.022>. Consultado el 18/05/2024.
13. Upchurch BR. Upper Gastrointestinal Bleeding (UGIB). Anand B, editor. 2021 Sep 21; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/187857-overview?form=fpf>. Consultado el 18/05/2024.
14. Lau LHS, Sung JJY. Treatment of upper gastrointestinal bleeding in 2020: New techniques and outcomes. *Dig Endosc* [Internet]. 2021;33(1):83-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/den.13674>. Consultado el 18/05/2024.
15. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* [Internet]. 2019;l536. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l536>. Consultado el 25/05/2024.
16. Siau, K., Hearnshaw, S., Stanley, A. J., Estcourt, L., Rasheed, A., Walden, A., Thoufeeq, M., Donnelly, M., Drummond, R., Veitch, A. M., Ishaq, S., & Morris, A. J. (2020). British Society of Gastroenterology (BSG)-led multisociety consensus care bundle for the early clinical management of acute upper gastrointestinal bleeding. *Frontline Gastroenterology*, 11(4), 311-323. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2019-101395>. Consultado el 25/05/2024.
17. Rendón Porras, A., Carmona García, V., González Acosta, I., Vásquez Echeverri, I., Mejía Franco, E., Gómez Pérez, L., Jaramillo Franco, C., González Zapata, M. E., Vallejo Tamayo, S., & Acevedo Betancur, A. F. (2022). Hemorragia del tracto digestivo superior, enfoque para el médico general. *Medicina UPB*, 41(1), 67-74. <https://doi.org/10.18566/medupb.v41n1.a09>. Consultado el 25/05/2024.

Fisiopatología, evaluación y estrategias terapéuticas de la cistitis intersticial, una causa de dolor pélvico crónico.

Pathophysiology, evaluation and therapeutic strategies of interstitial cystitis, a cause of chronic pelvic pain.

Maritza Johanna Enríquez Enríquez¹

¹ Médico General, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

✉ Contacto de correspondencia: Maritza Johanna Enríquez Enríquez maritzajohannae@gmail.com

RESUMEN

La cistitis intersticial es un síndrome clínico, que forma parte de un motivo de consulta muchas veces infradiagnosticado y que afecta en su mayoría al sexo femenino, con etiología poco clara. Es un padecimiento de curso crónico caracterizado por el dolor pélvico en asociación de sintomatología urinaria, su diagnóstico se basa en la clínica y descarte de otras patologías. El tratamiento se encamina al control de los síntomas y mejora de la calidad de vida del paciente, quedando las opciones quirúrgicas como alternativas cuando las medidas terapéuticas iniciales han fracasado. Comúnmente diagnosticada de manera errónea debido a la heterogeneidad de su sintomatología, diversa conceptualización y fisiopatología compleja, la determinación clínica temprana de la cistitis intersticial permite un abordaje efectivo de la patología, permitiendo un óptimo control de la sintomatología, carga emocional y calidad de vida del paciente.

Palabras clave: Cistitis intersticial, Dolor pélvico, Vejiga urinaria, Inflamación.

Cómo citar:

Enríquez Enríquez, M. J. Fisiopatología, evaluación y estrategias terapéuticas de la cistitis intersticial, una causa de dolor pélvico crónico. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i4.803>

ABSTRACT

Interstitial cystitis is a clinical syndrome, which is part of a reason for consultation that is often underdiagnosed and affects mostly females, with unclear etiology. It is a chronic condition characterized by pelvic pain in association with urinary symptoms. Its diagnosis is based on clinical symptoms and ruling out other pathologies. Treatment is aimed at controlling symptoms and improving the patient's quality of life, leaving surgical options as alternatives when initial therapeutic measures have failed. Commonly misdiagnosed due to the heterogeneity of its symptoms, diverse conceptualization and complex pathophysiology, the early clinical determination of interstitial cystitis allows an effective approach to the pathology, allowing optimal control of the symptoms, emotional burden and quality of life of the patient.

Keywords: Interstitial cystitis, Pelvic pain, Urinary bladder, Inflammation.

Recibido: 20/Jun/2024

Aceptado: 27/Nov/2024

Publicado: 13/Dic/2024



INTRODUCCIÓN

El Doctor Alexander Skene, en el año de 1887, conceptualiza como cistitis intersticial (CI) los hallazgos de inflamación crónica y destrucción progresiva de la capa mucosa que cumple la función de recubrir la cara interna de la vejiga, de manera parcial o total, con posibilidad de extensión hacia la pared muscular adyacente (1), caracterizada por cuadros de dolor pélvico crónico acompañado de presión en la zona y urgencia miccional, aumentando la intensidad del malestar cuando el órgano se encuentra distendido, y que puede ceder o no tras el proceso de vaciado (1,2). Esta definición ha evolucionado con el pasar del tiempo, de esta manera en el año 2002, la cistitis intersticial finalmente pasa a denominarse también como “síndrome de vejiga dolorosa” o “síndrome de dolor de vejiga” como se lo denomina también en la actualidad (1).

La variada sintomatología y forma de presentación de este padecimiento posee un alto impacto sobre la calidad de vida del paciente (3,4), ya que también puede llegar a encontrarse en asociación con otros síndromes que incluyen cuadros de dolor, como es el caso de las enfermedades reumatológicas como la fibromialgia y el síndrome de Sjögren o patologías de tipo ginecológicas como la vulvodinia, haciendo que el diagnóstico de esta entidad se torne mucho más complejo (1,5).

Los pacientes que cursan con cuadros crónicos de dolor pélvico sufren un gran impacto en el ámbito psicológico, por la variabilidad de factores ambientales, biológicos, genéticos e inflamatorios (citocinas proinflamatorias: IL-6 IL-1 β plasmático) involucrados en torno al padecimiento, y que hacen que su manejo sea mucho más complicado y aumente el lapso de espera para lograr un diagnóstico correcto y un tratamiento efectivo (6).

Por otra parte, el dolor pélvico crónico supone un gran reto diagnóstico para el profesional de la salud, debido a la variedad de cuadros que se pueden englobar dentro de esta definición. Es posible que una gran proporción de pacientes con cistitis intersticial no estén diagnosticadas y, por consiguiente, sean inapropiadamente tratadas durante mucho tiempo. Además, esta patología puede encontrarse enmascarada en el contexto de otras causas de dolor pélvico crónico, en particular con la endometriosis. De ahí que el médico debe tener presente la posibilidad diagnóstica de cistitis intersticial ante la presencia de una clínica que incluya dolor de localización urogenital o pélvica de curso crónico (5,6).

Es importante el reconocimiento adecuado de la cistitis intersticial; realizar un proceso diagnóstico fiable; y abordar el tratamiento con los objetivos de maximizar el control de la sintomatología y la calidad de vida del paciente mientras se minimizan los efectos adversos y la carga emocional asociada.

Por lo mencionado a través de la literatura investigada, el objetivo del presente artículo es describir los aspectos relevantes sobre la fisiopatología, evaluación y estrategias terapéuticas de la cistitis intersticial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de artículos científicos en revistas digitales publicados en los últimos 5 años, en inglés y español. Para la estrategia de búsqueda de fuentes bibliográficas se emplearon las bases de datos electrónicas: PubMed, SciELO y Elsevier.

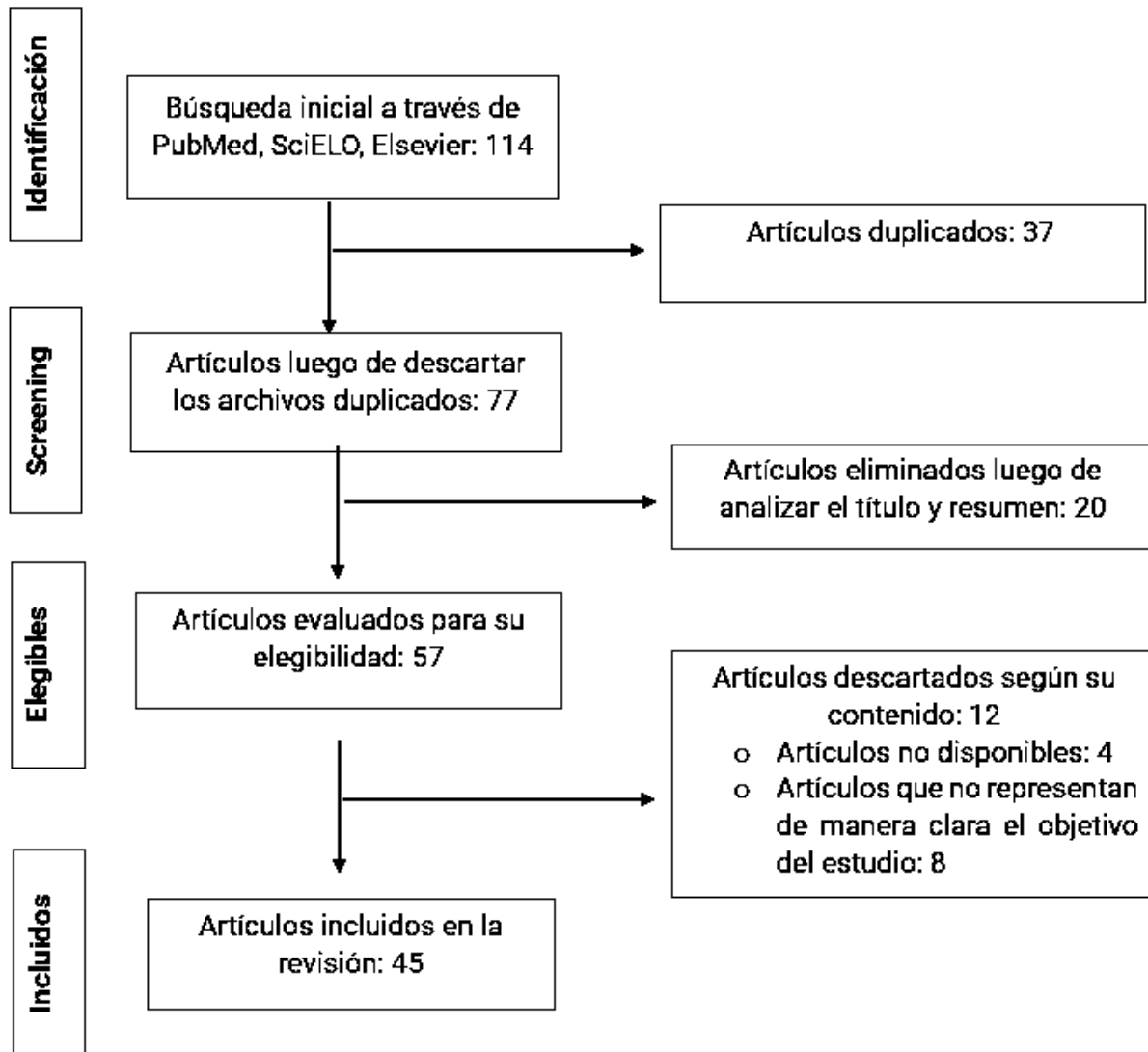
Para la búsqueda de información, se emplearon los términos Cistitis intersticial, Dolor pélvico, Vejiga urinaria, Inflamación, en el Descriptor en Ciencias de la Salud (DeCS) y Interstitial cystitis, Pelvic pain, Urinary bladder, Inflammation, obtenidos de Medical Subject Headings (MeSH), vinculados con el operador booleano AND.

Criterios de inclusión: artículos científicos en idiomas en inglés y español, publicados entre 2019 y 2024.

Criterios de exclusión: artículos duplicados, o publicados fuera del periodo de tiempo establecido, información sin aval científico.

Para la selección de fuentes bibliográficas y extracción de datos se eliminaron los archivos duplicados que surgieron como resultado de la búsqueda inicial de información, luego se verificó que cumplan los criterios de inclusión considerados en la sistematización (Gráfico 1). Del total de estudios encontrados se seleccionaron e incluyeron, en la presente revisión, 45 artículos.

Gráfico 1. Proceso de selección de fuentes bibliográficas.



Fuente: Elaboración propia.

Desarrollo

La cistitis intersticial (IC) o también conocida como síndrome de dolor de vejiga (BPS) constituye un tipo de padecimiento de curso crónico y carácter debilitante, caracterizado principalmente por cuadros de dolor de localización pélvica, la cual se acompaña de una sensación de incomodidad o presión percibida en estrecha relación con la vejiga, más la suma de sintomatología de tipo urinaria como disuria, tenesmo, dispareunia, incontinencia, o polaquiuria, en ausencia de alguna entidad patológica definida estimada como causa aparente. Esta complejidad de sintomatología caracteriza la IC (7,8).

Existe una variación en cuanto a su definición por la duración del cuadro clínico, en donde se ha planteado un lapso que va desde seis semanas según la “Asociación Americana de Urología” hasta seis meses según lo relata la “Sociedad Europea para el Estudio del Síndrome de Dolor de Vejiga”, de esto, ambas definiciones comparten una característica similar en cuanto a la apreciación de que el diagnóstico de esta entidad patológica se expresa con base en la ausencia de sintomatología identificable para un determinado proceso patológico o causa desencadenante del trastorno (1,9).

Presenta una etiología no dilucidada completamente, con referencias que apuntan hacia una causa desconocida y multifactorial; esta condición forma parte de las afecciones que aquejan de manera común al sistema uroginecológico con una gran variedad de hipótesis etiológicas, pero que ninguna ha logrado establecerse con claridad (2,10).

En relación con la epidemiología de la enfermedad, la prevalencia de la IC es muy variable debido a las modificaciones de los criterios diagnósticos a lo largo del tiempo y la falta de marcadores diagnósticos específicos para la enfermedad. Sin embargo se determina que existe un predominio en el sexo femenino, con una prevalencia que oscila entre el 0.01% - 2.3 % (8); otros estudios indican que esta varía entre 2 a 4% o incluso al 6% con una relación de 10:1 entre el sexo femenino y masculino respectivamente, con una mayor prevalencia en mujeres de mediana edad (2,10).

Existen distintos fenotipos de la enfermedad, de esta manera, la categorización de la cistitis intersticial se encuentra definida por aspectos particulares que sobresalen en la caracterización clínica, epidemiología e histología de la vejiga según la “Consulta Internacional sobre Cistitis Intersticial” en Japón, en donde se acordó la clasificación de la IC en dos subtipos: IC/BPS con lesiones de Hunner, caracterizada por su histopatología de aspecto inflamatorio y hallazgos especiales al examen endoscópico; e IC/BPS sin lesiones de Hunner, en donde se carece de los hallazgos descritos (7,8).

La lesión de Hunner se caracteriza por el aspecto histológico vesical, que se presenta con un patrón distinto al normal de la vejiga que incluye alteraciones de aspecto inflamatorio de tipo crónico o panscitis más denudación en el epitelio (11). Para la definición del fenotipo de lesión de Hunner es necesario la valoración del órgano mediante la aplicación de procedimientos diagnósticos sofisticados, como la evaluación del padecimiento por técnicas de imagen como cistoscopia o técnicas de patología para confirmar el diagnóstico (12). La valoración de la capacidad vesical más la gravedad de las manifestaciones clínicas son datos que apoyan a la determinación del fenotipo en la cistitis intersticial, lo cual es fundamental para su diagnóstico y adecuado manejo terapéutico (11,13).

Fisiopatología

La alteración del urotelio trae consigo múltiples reacciones ante elementos como agua, urea, sustancias tóxicas que transitan en el sistema urinario, ocasionando cuadros de dolor, aumento de la frecuencia, urgencia y dolor al momento del llenado o vaciamiento de la vejiga (14). Las para-neuronas del epitelio vesical contienen proteínas que son sensibles ante estímulos y son capaces también de ejercer la acción de liberar una gran cantidad de factores sensoriales desempeñando así un importante papel en relación con la sensación y percepción del dolor y su amplificación tiempo después de que se haya resuelto determinado proceso inflamatorio.

Desde una visión inmunológica una lesión en el urotelio ocasiona la activación de células inmunitarias mediante quimiocinas con la posterior disfunción celular vesical, alteración estructural y fibrosis del tejido (14). Wen C et al. (17) describen en su estudio la importancia de la determinación de biomarcadores de inflamación como IL33, TNF o CCL5 en pacientes con cistitis intersticial siendo estos posibles biomarcadores para un diagnóstico más preciso. El estudio de Peng L et al., (18) resalta la actuación importante de las células inmunitarias CD45+, macrófagos tipo M2, macrófagos inmunitarios CD14+, células T, células B, neutrófilos, en la dentro del panorama inmunológico de la enfermedad. Existe la presencia de niveles elevados del factor

de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), en la inflamación crónica lo que puede derivar en el aumento de una angiogénesis desregulada en el sitio antiinflamatorio (19,20).

Existe una relación, aunque no clara, entre la presencia de urocultivos positivos o alteración del microbioma urinario y pacientes con IC (21,22); esto por el gran aumento en la incidencia y las consecuentes reactivaciones de infecciones virales urinarias que tienden a manifestarse como alteraciones miccionales. Barsegian VA et al. (22) describen en su estudio que los agentes virales más frecuentemente implicados son: herpes virus simple tipo 1 y 2, virus de la varicela zóster, virus del Epstein Barr, virus del papiloma humano (VPH) o el citomegalovirus.

Según el estudio de Muehlig AK et al. (23) la glomerulopatía colapsante es una de las complicaciones derivadas de una infección viral por los agentes mencionados, con hallazgos que demuestran la influencia de la respuesta inmune sistémica ante la infección viral. Un estudio realizado por Hsu CY et al. (24) demuestra que el riesgo de infección por herpes zóster es mayor en la población con cistitis intersticial crónica en comparación con la población general, demostrando en su investigación un riesgo de 1,48 veces mayor en el grupo de casos (pacientes con CI) en comparación con el grupo de control.

Sin embargo, es necesario la realización de más estudios que ofrezcan mayor información sobre cómo la comunidad microbiana del interior de la vejiga puede modificarse con el pasar del tiempo y su influencia en la respuesta al manejo terapéutico de las alteraciones del sistema urinario (10,25).

Ciertos hábitos dietéticos como el alcohol, tabaco, o comida picante y determinadas terapias farmacológicas a largo plazo pueden interferir en el normal funcionamiento del sistema urinario (26); como, por ejemplo, los metabolitos de la ketamina inducen cuadros inflamatorios vesicales asociados a hipersensibilidad inmunológica (8,27).

En pacientes con enfermedades como síndrome de intestino irritable, migraña, fibromialgia, o fatiga crónica o prolapso de órganos pélvicos, existe una mayor sensibilidad a que, a expensas de la hiperactividad nerviosa e interferencia neuronal relacionada con los demás órganos, resalte en mayor medida la sintomatología vesical en pacientes con IC (8,28).

Evaluación clínica

De manera general, los pacientes consultan principalmente por la presencia de cuadros de dolor pélvico de evolución crónica más la sensación de incomodidad, aumento de la sensibilidad en la región y diversos síntomas urinarios entre los que destacan la disuria, tenesmo, disuria, dispareunia, polaquiuria o incontinencia urinaria (8,29). El estudio de Gracely A et al. (29) describe que la gravedad de las manifestaciones clínicas en el paciente es sensible ante una atmósfera de stress alimentario, ambiental y psíquico, en donde la clínica del paciente puede variar con la edad tornándose distinto en cada caso.

El diagnóstico de la enfermedad requiere de la realización de una historia clínica detallada, más la adición de un examen físico y análisis de laboratorio minuciosos, para tener un registro lo más completo posible de la sintomatología que fundamentalmente caracteriza al trastorno y, de esta manera, excluir cualquier infección u otros padecimientos que originen confusiones en la valoración del paciente (30). La cistitis intersticial es un padecimiento de carácter crónico y para definirla sus síntomas deben estar presentes durante al menos un periodo de seis semanas más el hallazgo de urocultivos negativos según lo describen Clemens J et al (30) y Walton I et al., (31) en sus estudios.

Es necesario documentar la mayor cantidad de información clínica posible sobre el curso del padecimiento, como la cantidad de micciones al día, síntomas presentes como disuria, polaquiuria, dispareunia o tenesmo, la localización, tipo y gravedad del dolor, además, de la sensación de presión o malestar en la región pélvica.

También es necesario tener en cuenta la relación existente entre la asociación con dolor eyaculatorio en el sexo masculino y la posible asociación con el período menstrual en el sexo femenino (30).

Adicionalmente, es necesario una valoración neurológica para descartar un problema asociado, así como para evaluar síntomas de retención o incontinencia urinaria relacionados. El estudio de hematuria se lo debe realizar para evitar pasar por alto episodios de hematuria microscópica y además está considerado evaluarlo en pacientes con alto riesgo de cáncer de vejiga como en los fumadores (30,32). El urocultivo es necesario a pesar de haber obtenido un resultado negativo en el análisis de orina ya que con ello se pueden llegar a detectar niveles de microorganismos bajos, pero que pueden llegar a ser clínicamente significativos y que no se los puede identificar de manera fácil en el examen microscópico o en la tira reactiva (33).

Cuando el diagnóstico aún no está definido, se puede considerar una cistoscopia o urodinámica, solo en los casos que precisamente sea necesario, el primer estudio para descartar la presencia de entidades neoplásicas como cáncer de vejiga, o en contraste, cuerpos extraños o cálculos en su interior (34). La evaluación urodinámica es útil cuando se sospecha de la existencia de obstrucción en el tracto de salida, la posibilidad de que la contracción del músculo detrusor de la vejiga no sea la adecuada u otras causas que podrían estar ocasionando que el manejo médico instaurado no surta efecto (35).

Estrategias terapéuticas

Debido a la heterogeneidad de relatos sobre su fisiopatología y diversa presentación clínica en el paciente, los principales objetivos de su manejo son llevar a cabo un control eficaz de la sintomatología más la optimización de la calidad de vida del paciente. Las distintas alternativas terapéuticas comparten la característica de que la mayoría de tratamientos otorgan beneficio a una gran parte de los pacientes, pero ningún tratamiento otorga una ventaja positiva general (30,36).

Como parte del manejo multidisciplinario la asesoría del paciente sobre las alternativas de tratamiento es un aspecto fundamental a tener en cuenta para el inicio de su tratamiento, en donde, las terapias brindadas de manera inicial no mejoran la sintomatología, el profesional a cargo deberá evaluar su diagnóstico y considerar la existencia de algún trastorno no identificado, que exacerbe la clínica del paciente. Esta observación pone en consideración la necesidad de estudios diagnósticos adicionales o la derivación al especialista en la rama (30).

La decisión del tratamiento se debe tomar luego de una compartida toma de decisiones y tras haber informado al paciente de todos los riesgos y efectos adversos posibles, los potenciales beneficios y alternativas terapéuticas. A excepción de los pacientes con IC, asociado a lesiones de Hunner, el manejo inicial generalmente no es quirúrgico (30). Es necesario que la eficacia del manejo terapéutico sea reevaluada de manera periódica, para también suspender aquellos tratamientos que al momento sean ineficaces (30,37).

El manejo conservador según el estudio de Vahlensieck W et al. (37) incluye una dieta baja en histamina la cual puede ser potenciada con la adición de elementos que induzcan un efecto de alcalinidad en la orina, lo cual ejerce un efecto de sensación de mejoría en la percepción del malestar clínico; además, el control del estrés, la educación y autocuidado del paciente son parte de las medidas iniciales del manejo que favorece al paciente durante los periodos iniciales de su padecimiento.

Un análogo de la heparina, el polisulfato pentosano de sodio (PPS) es un fármaco que posee la capacidad de inducir una reparación del daño urotelial (38), aunque su uso es controvertido por el riesgo de aparición de maculopatía pigmentaria asociada (39).

En los casos en donde se identifique lesiones de Hunner, es prioritario su ablación completa vía transuretral, ya que se ha demostrado que esta medida proporciona una mejoría significativa en el control de los síntomas. Sin embargo, existen limitaciones, la principal es el riesgo de recurrencias o la disminución de la capacidad vesical urinaria (40).

Las técnicas de resección y coagulación constituyen alternativas terapéuticas igualmente eficaces para el control de la sintomatología (35,40).

La cirugía reconstructiva cuando las demás alternativas terapéuticas no han proporcionado el efecto deseado, como es el caso de los pacientes con marcadas lesiones de Hunner y una capacidad vesical pequeña que no responden a tratamientos convencionales, la cistectomía subtotal adicionada a un aumento de vejiga es una opción viable y segura según el estudio de Yu J et al. (40); de forma similar Abelleira DA et al. (35) en su estudio sugieren que la cistectomía es una opción favorable para el alivio sintomático de la cistitis intersticial.

Otras opciones terapéuticas consideradas son: la ciclosporina A, la cual proporciona mejoría en la sintomatología indistintamente de la existencia de lesión de Hunner a una dosis de 3mg/kg/día (16); los antimicrobianos proporcionan mejoría con base en la reducción de sintomatología urinaria y cistitis o infección urinaria concomitante; la gabapentina en dosis de 300 a 2100 mg /día por 6 meses revela un resultado positivo en el control del dolor, con pocos efectos secundarios, por lo que se considera bien tolerada; en pacientes con enfermedades autoinmunes es beneficiosa la terapia con tracolimus en combinación con corticoesteroides (8,35). Se ha valorado la instilación intravesical con el uso de sulfato de condroitina, toxina botulínica o esteroides, con resultados eficaces tras su uso (35,41).

Con base en lo descrito, la terapia farmacológica para su manejo incluye agentes para uso oral e intravesical; además existen otras terapias farmacológicas prometedoras aunque se encuentran en desarrollo clínico para ampliar las opciones alternativas de tratamiento para esta entidad, como es el caso de certolizumab (39).

Otras alternativas terapéuticas como la invención de la terapia con anticuerpos monoclonales, la utilización de “campo electromagnético pulsado” o células madre son opciones viables y muy prometedoras a considerar en pacientes con cistitis intersticial de reciente diagnóstico o cuando el cuadro clínico se torna refractario al manejo terapéutico convencional (42,43). La terapia física mediante ondas de choque extracorpóreo ejerce un efecto antiinflamatorio local, mejorando la sensación de dolor y sensación de tensión muscular (38). Las células madre es una innovadora terapia que ha demostrado actividad terapéutica eficaz y única, por lo que los injertos de células madre han sido considerados para su aplicación en afecciones vesicales, sin embargo, su aplicación enfrenta importantes desafíos como las reacciones autoinmunes, carcinogénesis o una tasa de supervivencia baja, lo cual genera controversias para su aplicación (44).

No existe suficiente evidencia que avale sobre si las opciones viables de tratamiento tienen un efecto beneficioso sobre una mejora en la función sexual de los pacientes, lo cual plantea la necesidad de más estudios en relación con su eficacia en este ámbito (45).

CONCLUSIONES

La cistitis intersticial constituye un complejo síndrome inflamatorio de la vejiga urinaria de etiología desconocida, en cuya patogenia subyace una alteración de la permeabilidad urotelial, afecta sobre todo a la mujer de mediana edad y se relaciona con dolor suprapúbico crónico y síntomas urinarios muchas veces invalidantes.

La hematuria y el dolor relacionado con el llenado vesical son parámetros que aumentan el potencial diagnóstico de cistitis intersticial. La cistoscopia es suficiente para confirmar el diagnóstico; sin embargo, es prudente el estudio histológico con tinciones especiales como azul de metileno. La biopsia vesical permite descartar la posibilidad de enfermedad neoplásica.

Las estrategias terapéuticas conservadoras incluyen una dieta baja en histamina, control del estrés y autocuidado del paciente. De los agentes farmacológicos que resaltan con algún grado de eficacia son: el polisulfato pentosano de sodio (PPS), ciclosporina A, gabapentina, antimicrobianos complementarios. El tratamiento intravesical incluye sulfato de condroitina, toxina botulínica y esteroides. La ablación transuretral se precisa ante la presencia lesiones de Hunner.

Dentro de las nuevas alternativas terapéuticas destacan la terapia con certolizumab, anticuerpos monoclonales, la utilización de “campo electromagnético pulsado” o células madre consideradas cuando el cuadro clínico se torna refractario al manejo terapéutico convencional.

Las recomendaciones de expertos indican que el enfoque terapéutico debe ser individualizado. Es preciso más estudios que ayuden a aclarar la complejidad de la cistitis intersticial, su caracterización clínica, diagnóstico y opciones terapéuticas.

Declaración de conflicto de intereses.

Se declara que la autora no presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento.

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tailor V, Torella M, Manriquez V, Digesu GA. Understanding bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J*. agosto de 2020 [citado 16 Oct 2023];31(8):1495-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04232-5>.
2. Pinar U, Drouin S, Rouprêt M. Síndrome del dolor vesical (o cistitis intersticial). *EMC - Tratado de Medicina*. mayo de 2022 [citado 27 Abr 2024];26(2):1-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(22\)46457-9](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(22)46457-9).
3. Bernal-Guerrero S, Vinaccia-Alpi S. Aspectos psicológicos asociados a la cistitis intersticial. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. octubre de 2022 [citado 27 Abr 2024];87(5):333-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.24875/rechog.22000033>.
4. Windgassen S, McKernan L. Cognition, Emotion, and the Bladder: Psychosocial Factors in bladder pain syndrome and interstitial cystitis (BPS/IC). *Curr Bladder Dysfunct Rep*. marzo de 2020 [citado 27 Abr 2024];15(1):9-14. DOI: [10.1007/s11884-019-00571-2](https://doi.org/10.1007/s11884-019-00571-2).
5. Yamamoto Hirota, Taniguchi Yoshinori. Interstitial Cystitis in Sjögren's Syndrome. *New England Journal of Medicine*. febrero de 2024 [citado 27 Abr 2024];390(6):548-548. DOI: [10.1056/NEJMicm2308925](https://doi.org/10.1056/NEJMicm2308925).
6. Till SR, As-Sanie S, Schrepf A. Psychology of Chronic Pelvic Pain: Prevalence, Neurobiological Vulnerabilities, and Treatment. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. marzo de 2019 [citado 27 Abr 2024];62(1):22. DOI: [10.1097/GRF.0000000000000412](https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000412).
7. Akiyama Y, Luo Y, Hanno PM, Maeda D, Homma Y. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: The evolving landscape, animal models and future perspectives. *Int J Urol*. junio de 2020 [citado 14 Oct 2023];27(6):491-503. DOI: [10.1111/iju.14229](https://doi.org/10.1111/iju.14229).
8. Homma Y, Akiyama Y, Tomoe H, Furuta A, Ueda T, Maeda D, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *International Journal of Urology*. 2020 [citado 14 Oct 2023];27(7):578-89. DOI: [10.1111/iju.14234](https://doi.org/10.1111/iju.14234).
9. Moody CC, Fashokun TB. Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis and High Tone Pelvic Floor Dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. septiembre de 2021 [citado 16 Oct 2023];48(3):585-97. DOI: [10.1016/j.ogc.2021.05.010](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.05.010).

10. Bhide A, Tailor V, Khullar V. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and recurrent urinary tract infection and the potential role of the urinary microbiome. *Post Reprod Health*. junio de 2020 [citado 14 Oct 2023];26(2):87-90. DOI:10.1177/2053369120936426.
11. Akiyama Y, Hanno P. Phenotyping of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *International Journal of Urology*. 2019 [citado 13 Oct 2023];26(S1):17-9. DOI: 10.1111/iju.13969.
12. Fall M, Nordling J, Cervigni M, Dinis Oliveira P, Fariello J, Hanno P, et al. Hunner lesion disease differs in diagnosis, treatment and outcome from bladder pain syndrome: an ESSIC working group report. *Scandinavian Journal of Urology*. marzo de 2020 [citado 27 Abr 2024];54(2):91-8. DOI: 10.1080/21681805.2020.1730948.
13. Whitmore KE, Fall M, Sengiku A, Tomoe H, Logadottir Y, Kim YH. Hunner lesion versus non-Hunner lesion interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *International Journal of Urology*. 2019 [citado 27 Abr 2024];26(S1):26-34. DOI: 10.1111/iju.13971.
14. Masterson JM, Castañeda PR, Kim J. Pathophysiology and Clinical Biomarkers in Interstitial Cystitis. *Urol Clin North Am*. febrero de 2023 [citado 16 Oct 2023];50(1):39-52. DOI: 10.1016/j.ucl.2022.09.006.
15. Birder LA. Pathophysiology of interstitial cystitis. *Int J Urol*. junio de 2019 [citado 12 Oct 2023];26 Suppl 1:12-5. DOI: 10.1111/iju.13985.
16. Dobberfuhr AD. Pathophysiology, assessment, and treatment of overactive bladder symptoms in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Neurourology and Urodynamics*. 2022 [citado 15 Oct 2023];41(8):1958-66. DOI: 10.1002/nau.24958.
17. Wen C, Xie L, Hu C. Roles of mesenchymal stem cells and exosomes in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2022 [citado 15 Oct 2023];26(3):624-35. DOI: 10.1111/jcmm.17132.
18. Peng L, Jin X, Li B ya, Zeng X, Liao B hua, Jin T, et al. Integrating single-cell RNA sequencing with spatial transcriptomics reveals immune landscape for interstitial cystitis. *Sig Transduct Target Ther*. mayo de 2022 [citado 12 Oct 2023];7(1):1-13. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00962-8>.
19. Griffioen AW, Dudley AC. The rising impact of angiogenesis research. *Angiogenesis*. noviembre de 2022 [citado 01 May 2024];25(4):435-7. DOI: 10.1007/s10456-022-09849-2.
20. La Mendola D, Trincavelli ML, Martini C. Angiogenesis in Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. enero de 2022 [citado 01 May 2024];23(18):10962. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms2318109>.
21. Gómez A. Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos. *Biomedica*. diciembre de 2019 [citado 01 May 2024];39(4):617-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7363347/>.
22. Barsegian VA, Kosova IV. Role of the lower urinary tract viral infections in the development of female micturition disorders. *Urologia*. noviembre de 2022 [citado 01 May 2024];(5):117-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36382829/>.
23. Muehlig AK, Gies S, Huber TB, Braun F. Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis in Viral Infections. *Front Immunol*. 2021 [citado 01 May 2024];12:800074. DOI 10.3389/fimmu.2021.800074.

24. Hsu CY, Lin CL, Kao CH. Association between Chronic Interstitial Cystitis and Herpes Zoster. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. enero de 2020 [citado 01 May 2024];17(7):2228. DOI: 10.3390/ijerph17072228.
25. Abernethy MG, Tsuei A. The bladder microbiome and interstitial cystitis: is there a connection? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. diciembre de 2021 [citado 15 Oct 2023];33(6):469. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000747.
26. do Vale GT, Sousa AH, Gonzaga NA, de Oliveira MG, Justo AFO, Alexandre EC, et al. Chronic ethanol consumption induces micturition dysfunction and alters the oxidative state of the urinary bladder. *Can J Physiol Pharmacol*. diciembre de 2019 [citado 01 May 2024];97(12):1103-14. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0143.
27. Barker ES, Chiu K, Brown VL, Morsy H, Yaeger LH, Catna A, et al. Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome Flares: A Comprehensive, Systematic Review and Meta-Analysis of the Peer-Reviewed Flare Literature. *J Urol*. marzo de 2024 [citado 01 May 2024];211(3):341-53. DOI: 10.1097/JU.0000000000003820.
28. Espuña Pons M, Cassadó J, Díez Itza I, Valero Fernández EM. Post-void residual and voiding dysfunction symptoms in women with pelvic organ prolapse before and after vaginal surgery. A multicenter cohort study. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2021 [citado 01 May 2024];45(1):57-63. DOI: 10.1016/j.acuro.2020.03.004.
29. Gracely A, Cameron AP. Managing Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome in Older Adults. *Drugs Aging*. enero de 2021 [citado 15 Oct 2023];38(1):1-16. DOI: 10.1007/s40266-020-00810-w.
30. Clemens JQ, Erickson DR, Varela NP, Lai HH. Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Journal of Urology*. julio de 2022 [citado 13 Oct 2023];208(1):34-42. DOI: 10.1097/JU.0000000000002756.
31. Walton I, Nickel JC. The Urinary Microbiome in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome? A Critical Look at the Evidence. *J Urol*. noviembre de 2021 [citado 16 Oct 2023];206(5):1087-90.
32. Rozanec JJ, Secin FP. Epidemiology, etiology and prevention of bladder cancer. *Arch Esp Urol*. diciembre de 2020 [citado 01 May 2024];73(10):872-8. Disponible en: <https://www.aeurologia.com/EN/Y2020/V73/I10/872>.
33. Gallardo S, Troncoso-Mariño A, Nadal-Braqué N, Amado-Guirado E, Mallecot YH, Llor C, et al. Improved management of cystitis in primary care following the implementation of a simple multifaceted intervention. *Aten Primaria*. noviembre de 2022 [citado 01 May 2024];54(11):102493. DOI: 10.1016/j.aprim.2022.102493.
34. Arlandis S, Bonillo MÁ, Franco A, Peri L, González-López R, Martínez-Cuenca E, et al. Cystoscopy in the assessment of patients with bladder pain syndrome: Results of a national multicenter observational study. *Arch Esp Urol*. junio de 2021 [citado 01 May 2024];74(5):459-69. Disponible en: <https://www.aeurologia.com/EN/Y2021/V74/I5/459>.
35. Abelleira Lastoria DA, Raison N, Aydin A, Khan S, Dasgupta P, Ahmed K. Comparing surgical interventions for interstitial cystitis: A systematic review. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*. 2022 [citado 15 Oct 2023];14(4):218-41. DOI: 10.1111/luts.12441.
36. Yıldırım S, Shoskes D, Kulkarni S, Laguna P. Urinary microbiome in uncomplicated and interstitial cystitis: is there any similarity? *World J Urol*. noviembre de 2020 [citado 15 Oct 2023];38(11):2721-31. DOI: 10.1007/s00345-020-03099-x.

37. Vahlensieck W. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS). *Urologie*. junio de 2023 [citado 15 Oct 2023];62(6):582-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033350/>.
38. Dias D, Mendes PA, Oliveira PD, Pinto RA. What is in the pipeline for new treatments for bladder pain syndrome/ interstitial cystitis? *Current Opinion in Urology*. marzo de 2024 [citado 01 May 2024];34(2):58. DOI: 10.1097/MOU.0000000000001159.
39. Chermansky CJ, Guirguis MO. Pharmacologic Management of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Urol Clin North Am*. mayo de 2022 [citado 01 May 2024];49(2):273-82. DOI: 10.1016/j.ucl.2022.01.003.
40. Yu J, Lee CU, Lee KS, Ko KJ. Optimal endoscopic treatment and partial cystectomy with or without bladder augmentation for Hunner-type interstitial cystitis. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*. 2023 [citado 01 May 2024];15(6):216-24. DOI: 10.1111/luts.12505.
41. Jhang JF. Using Botulinum Toxin A for Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome—Possible Pathomechanisms and Practical Issues. *Toxins*. noviembre de 2019 [citado 01 May 2024];11(11):641. DOI: 10.3390/toxinas11110641.
42. Li J, Yi X, Ai J. Broaden Horizons: The Advancement of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. enero de 2022 [citado 13 Oct 2023];23(23):14594. DOI: 10.3390/ijms232314594.
43. Ross C, Overholt T, Xu R, Badlani G, Evans RJ, Matthews CA, et al. Pulsed electromagnetic field (PEMF) as an adjunct therapy for pain management in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int Urogynecol J*. marzo de 2022 [citado 15 Oct 2023];33(3):487-91. DOI: 10.1007/s00192-021-04862-3.
44. Dayem AA, Song K, Lee S, Cho AK& SG. New therapeutic approach with extracellular vesicles from stem cells for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *BMB Reports*. mayo de 2022 [citado 01 May 2024];55(5):205-12. DOI: 10.5483/BMBRep.2022.55.5.035.
45. Chen A, Shahiyan RH, Anger JT. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Treatment: A Systematic Review of Sexual Health Outcomes. *Sexual Medicine Reviews*. enero de 2022 [citado 01 May 2024];10(1):71-6. DOI: 10.1016/j.sxmr.2020.12.005.

Valor predictivo del Índice Neutrófilos - Linfocitos en lesionados ancianos con quemaduras severas. Hospital Calixto García, Habana, Cuba.

Predictive value of Neutrophil to lymphocyte ratio in severely burned aged patients Calixto García Hospital, Havana, Cuba

Dayamí Zaldívar Castillo¹, Fernando Zamora Fernández², Alberto Alejandro Aguirre Oramas³

1 Médico Especialista en Segundo Grado Caumatología y Cirugía Plástica, Departamento Quemaduras y Cirugía Plástica, Hospital Universitario General Calixto García, La Habana, Cuba.

2 Médico Residente Segundo Año Caumatología y Cirugía Plástica, Departamento de Quemaduras y Cirugía Plástica, Hospital Universitario General Calixto García, La Habana, Cuba.

3 Médico Especialista Primer Grado Caumatología y Cirugía Plástica, Departamento de Quemaduras y Cirugía Plástica, Hospital Universitario General Calixto García, La Habana, Cuba.

✉ Contacto de correspondencia: Dayamí Zaldívar Castillo mbctellez@gmail.com

RESUMEN

El envejecimiento poblacional representa un desafío en el ámbito social durante las últimas décadas. En la vejez existe un aumento en la incidencia y prevalencia de enfermedades y traumas, constituyendo el trauma térmico una de las lesiones más devastantes que afectan al adulto mayor. La inmunodeficiencia senil ha sido señalada como uno de los factores que empeoran el pronóstico. El objetivo es determinar el valor predictivo del Índice neutrófilos-linfocitos en la aparición de complicaciones en el lesionado geriátrico con quemaduras extensas. Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo, en la Unidad de Quemaduras del Hospital Universitario General Calixto García, entre el 2021 -2023. Se incluyeron ingresados con quemaduras mayores de 25 % de superficie corporal y edades entre 60 y 90 años. Las enfermedades crónicas descompensadas e inmunodeficiencias constituyeron criterios de exclusión. Se determinaron los agentes etiológicos y mecanismos de producción del trauma. Se realizaron determinaciones de índice neutrófilos linfocitos. Se diagnosticaron las complicaciones y se relacionaron con dichos valores. El universo de trabajo estuvo conformado por 96 lesionados. Predominó el sexo masculino, (51%). El grupo de 60 a 69 años fue el más afectado. El fuego directo fue el principal agente causal y prevalecieron los accidentes sobre otros mecanismos de producción. El 29 % de los lesionados sufrió complicaciones y el 94,8 % egresó vivo. Valores elevados de índice neutrófilos-linfocitos se asociaron a la aparición de complicaciones y mayor mortalidad. Se concluye que Índice neutrófilos linfocitos tiene un valor predictivo para el diagnóstico precoz de complicaciones en ancianos con quemaduras extensas.

Cómo citar:

Zaldívar Castillo, D., Zamora Fernández, F., & Aguirre Oramas, A. A. Valor predictivo del Índice Neutrófilos-Linfocitos en lesionados ancianos con quemaduras extensas. Hospital Calixto García, Habana, Cuba: Neutrophil to lymphocyte ratio in severely burned aged patients. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(4). <https://doi.org/10.34192/cienciasalud.v8i4.805>

Recibido: 04/Jul/2024

Aceptado: 27/Nov/2024

Publicado: 13/Dic/2024

Palabras clave: Inflamación, Inmunosenescencia, linfocitos, neutrófilos, quemaduras

ABSTRACT

During the last decades, aging has become one of the most relevant demographics events around the world, because of the higher incidence of diseases and traumas



affecting this vulnerable group of age, being the burn trauma one of the most devastating accidents they suffer from. A lower immune response in the elderly, has been preconized to affect their prognosis. To determinate the predictive value of the neutrophil-to lymphocyte ratio in the incidence of complications in the aged with extensive burn trauma. A descriptive, prospective and longitudinal investigation was performed in the Burn Unit of the Universitary hospital 'General Calixto García', during the period of January 2021st to January 2023rd. Patients admitted to the Burn Unit with a body surface area higher than 25% affected were included, age between 60 and 90 years old. Patients with descompensated no transmissible chronic diseases, inmunosupressive conditions and steroids intakes were excluded. Values of Neutrophil to lymphocytes ratio were determinated and associated with the presence of complications. 96 patients were studied. Male were the predominat group. (51 %), and patients between 60 and 69 years old the most affected. Flame was the main ethiological agent found. 94,8 % of patients survived. The Neutrophil to lymphocyte ratio was higher in the group of patients who developed complications (29 %), and a poorest life prognosis. The Neutrophil to lymphocyte ratio has a predictive value for the early diagnosis of complications in the elderly suffering from extensive burns.

Keywords: Burns, immunosenescence, inflammation, lymphocyte, neutrophils.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento poblacional a nivel mundial constituye un desafío en las últimas décadas, como consecuencia del desarrollo de las políticas socioeconómicas y de salud pública ¹.

Al cierre del año 2022, el grado de envejecimiento en Cuba representó el 22,3% de la población, con más de 2 millones 478 mil 087 habitantes de 60 años y más ². En la vejez existe un aumento en la incidencia y prevalencia de enfermedades y traumas, constituyendo las lesiones por quemaduras, una de los eventos más devastantes que afectan al adulto mayor.³ Los trastornos de la locomoción y equilibrio, la fragilidad y adelgazamiento de la piel, alteraciones de la sensibilidad superficial, la disminución de las reservas metabólicas y de la respuesta inmune, los hacen más susceptibles de complicaciones que empeoran el pronóstico ^{1, 3,4}.

La injuria térmica no constituye un traumatismo frecuente en el contexto del número total de pacientes críticos, sino su importancia viene condicionada por la severa respuesta inflamatoria sistémica y local que desencadena ⁵. La aparición de complicaciones ensombrece el pronóstico de vida. Avances en áreas fundamentales como la fluidoterapia, tratamiento quirúrgico, nutrición e inmunomodulación son pilares que disminuyen la morbimortalidad, a pesar de lo cual, los resultados en el manejo del paciente senil son desalentadores ^{3,5}.

La capacidad funcional del sistema inmune declina con el envejecimiento, en un proceso llamado inmunosenescencia ^{4,6,7}. El envejecimiento es acompañado de un estado inespecífico de inflamación crónica, lo que se refleja en elevados niveles sanguíneos de biomarcadores inflamatorios, incluidos la proteína C reactiva, Interleucina-8, citoquinas y factor necrosis tumoral alfa (TNF alfa) ^{5,6,8}.

La determinación de leucocitos circulantes en sangre periférica es un método no invasivo, accesible y de disponibilidad generalizada, a partir del cual se ha estudiado el Índice neutrófilos-linfocitos (INL), cuya utilidad como marcador biológico de respuesta inflamatoria sistémica ha sido reportado en diversas afecciones incluidas: sepsis, Covid-19, cáncer, enfermedades renales y hepáticas ^{9, 10, 11,12}.

INL se define como recuento absoluto de neutrófilos, dividido por el recuento de linfocitos, obtenido a través de un equipo automatizado (Biometría hemática) ¹². Los polimorfonucleares neutrófilos son fagocitos inmaduros y de vida media corta. Contribuyen activamente al daño producido durante los procesos inflamatorios ^{12,13}. Los

linfocitos inducen un estado antiinflamatorio. La integración de neutrofilia con linfopenia es lo que confiere al INL la capacidad de identificar la evolución de las lesiones¹³. Por tal razón, el INL se considera un biomarcador de inflamación aguda confiable y económico. ¿Podría evaluarse como marcador de estado inmunológico en lesionados quemados?

No se reportan investigaciones anteriores en el país que estudien el valor del INL en la evolución de la enfermedad por quemaduras, por lo que nos motivamos a identificar marcadores accesibles y que puedan predecir manifestaciones clínicas tempranas de complicaciones o mortalidad, fundamentalmente en el lesionado adulto mayor con quemaduras extensas, en que el proceso de inmunosenescencia, constituye un factor que dificulta una evolución exitosa.

Nos proponemos como objetivo de la investigación determinar el valor predictivo del INL en la aparición de complicaciones en el lesionado geriátrico con quemaduras extensas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo, en el departamento de Caumatología del hospital Universitario "General Calixto García", La Habana, desde enero 2021 hasta enero 2023, para determinar el valor predictivo del Índice neutrófilos -linfocitos en la evolución del lesionado anciano con quemaduras extensas. Se incluyeron todos los lesionados ingresados en la Unidad de Quemados, en ese período, con edades entre 60 y 90 años, con quemaduras mayores de 25% de superficie corporal quemada y con menos de 24 horas de evolución de la lesión. Se excluyeron los pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles descompensadas, afecciones que determinaran inmunosupresión e ingestión de esteroides. Como criterio de salida, la inadecuada respuesta a la fluidoterapia durante las primeras 72 horas.

Se realizaron historias clínicas completas.

Para determinar valores de INL se tomaron muestras de 10 ml de sangre venosa, los días 3 y 6 de evolución de la lesión, al considerarse fisiopatológicamente este tiempo, como el de mayor reacción inflamatoria y liberación de mediadores sistémicos en la injuria térmica. Se centrifugaron las muestras a 3000 rpm durante 15 minutos y se analizaron en el laboratorio central de la institución, tomando valores del INL por debajo de 5 como normales.

Se determinó la aparición de complicaciones, para lo cual se realizó la evolución clínica continua de los pacientes y se indicaron estudios: radiológicos, microbiológicos, electrocardiogramas.

Se relacionaron los valores del INL con la morbilidad y estado al egreso.

Se expusieron resultados y se compararon con los de otras investigaciones realizadas.

No hubo conflicto de intereses entre los autores. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Se respetó la Declaración de Helsinki y el protocolo fue aprobado por el comité científico y de ética del hospital.

Estadísticas y análisis de datos

Los datos fueron recogidos y tabulados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel y analizados según programas de análisis estadístico SPSS versión 21.0. Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas, se utilizaron las frecuencias absolutas (n) y porcentajes (%). Los valores de la media (X), la desviación estándar (SD), y valores máximos y mínimos para las variables cuantitativas.

Un análisis multivariado se realizó para relacionar las variables con la incidencia de complicaciones.

Los valores de p menor que 0,023 ($p < 0,023$) se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

La muestra estuvo constituida por 96 lesionados.

La Tabla 1 muestra la caracterización demográfica.

Tabla 1: Caracterización demográfica

Grupos de Edades (Años)	Masculinos	Femeninos	Total	(%)
60 - 69	28	20	48	50
70 - 79	13	17	30	31,25
80 -90	8	10	18	18,75
Total	49	47	96	100

Fuente: Elaboración propia.

Predominaron los lesionados masculinos (51%) y el grupo etáreo de 60 a 69 años fue el más afectado.

El mecanismo de producción lesional fue accidental en el 87,5% de los casos estudiados y el 12,5 % fueron quemaduras autoinflingidas.

Los agentes etiológicos reportados fueron fuego directo ($n=46$, 47,9%), seguido de 24 (25%) escaldaduras, 14 por electricidad (14,5%) y 12 otras causas.

El (29%) de los pacientes estudiados ($n=28$) desarrolló complicaciones.

La infección local de la quemadura constituyó la complicación más frecuente (28%), seguida de la sepsis ($n=6$, con 21,4%), la neumopatía inflamatoria (5) y sangrado digestivo alto (5) con 17,8 % cada una, y tromboembolismo pulmonar. ($n=4$) para un 14,2%.

Los valores de INL fueron más elevados en lesionados que desarrollaron complicaciones.

La Tabla 2 muestra la incidencia de complicaciones en relación con los valores de INL.

TABLA 2

Incidencia de complicaciones y valores INL al 3er día.

INL	Media	± DS (Mín y Máx)	$p < 0,023$
Sin complicaciones $n= 68$	9,73	± 7,7 (0,2-28,2)	$p=0,002$
Con complicaciones $n=28$	13,4	± 6,9 (5,5-28,3)	$p=0,002$

INL < 5 (normal) DS (Desviación Estándar ± valores mínimos y máximos)

Fuente: Elaboración propia.

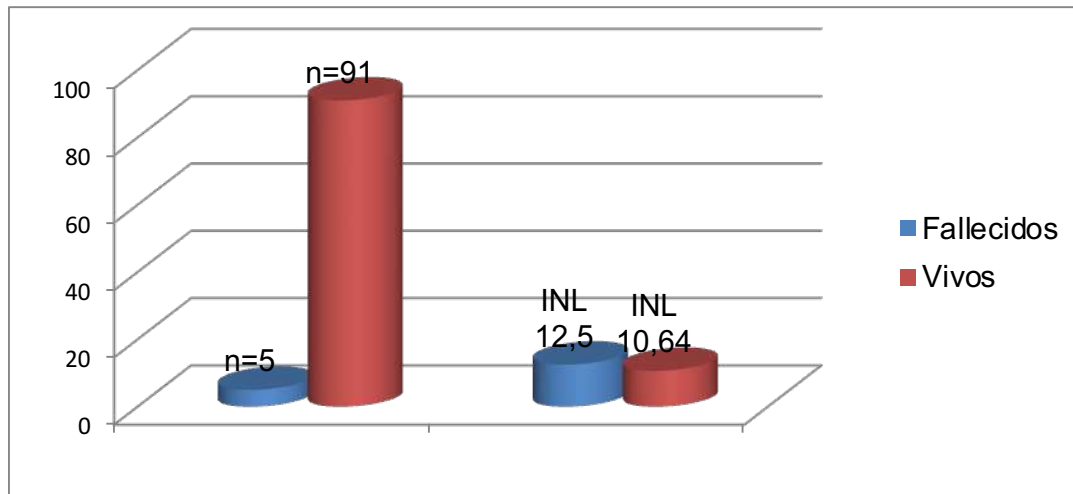
De la muestra seleccionada, 91 lesionados egresaron vivos (94,8%).

Se reportaron 5 fallecidos (5,2%), coincidiendo con pacientes afectados por complicaciones graves.

Las causas de muerte fueron: fallo múltiple de órganos secundario (2) a shock séptico, tromboembolismo pulmonar (2) y edema agudo del pulmón (n=1).

El Gráfico 1 muestra la relación entre valores del INL al 5to día de evolución y el estado al egreso.

Gráfico 1. NL (Valores de la Media) al 5to día y Estado al Egreso.



INL <5 (normal). P=0,002 Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Globalmente la injuria térmica sigue representando el modelo más grave de lesión, siendo la cuarta causa más común de trauma⁵. Además de la extensión y la profundidad de la quemadura, la edad constituye un factor pronóstico determinante en la evolución de estas. Los adultos mayores constituyen un segmento creciente de la población en los países desarrollados, expuestos a accidentes y traumas³.

El envejecimiento se asocia con numerosas y variadas alteraciones fisiológicas, siendo una de las más relevantes el declive de la respuesta inmunológica, lo que da lugar al incremento de la morbilidad, mortalidad y deficiente respuesta al trauma^{4, 13,14}.

Con la senescencia declinan las funciones fagocíticas y quimiotácticas de neutrófilos, además de una disminución significativa del número de linfocitos T vírgenes, que son fundamentales para la respuesta inmune adaptativa primaria, lo que incrementa la susceptibilidad a infecciones y la aparición de complicaciones secundarias a traumas^{4, 6, 13,14}.

En el presente estudio se incluyen 96 lesionados geriátricos con quemaduras extensas mayores de 25 % de superficie corporal quemada, con edades entre 60 a 90 años, en un período de 2 años, observándose una relación directamente proporcional, entre la elevación precoz del Índice neutrófilos -linfocitos y la aparición de complicaciones. (p< 0,023).

Diversos autores han reportado las alteraciones de la inmunidad innata en el trauma térmico en amplios grupos poblacionales, incluyendo a adultos mayores. Esto se refleja en lo publicado por autores como Costa Santos y cols¹⁵ quienes reportan en estudio retrospectivo de 2 años, 229 lesionados térmicos, de los cuales el 30,6% fueron mayores de 65 años, predominando los masculinos y los accidentes en el hogar como mecanismo de producción lesional, lo que coincide con los resultados de nuestra investigación. El INL elevado indica inflamación sistémica debido a una mayor actividad de neutrófilos.

En correspondencia con nuestros resultados, Lonyang H y cols¹⁶ demostraron en estudio retrospectivo de 13 años en un grupo de 271 lesionados, que el agente causal más frecuente fue el fuego directo, con 49% de sus ingresados con quemaduras muy extensas (mayores de 55% de superficie corporal) y que valores calculados de INL por encima de 7,5 durante los 3 primeros días de ingreso, se asoció con menor sobrevida y mayor incidencia de complicaciones.

La exposición de tejidos al fuego directo provoca quemaduras profundas, mayor liberación de mediadores inflamatorios, y elevada incidencia de complicaciones, incluido el fallecimiento^{3, 5, 17}.

Fuss y cols,¹⁸ en su estudio observacional, reportan 188 pacientes con quemaduras, con edades entre 20 y 59 años, lo que no se corresponde con las edades incluidas en nuestro estudio, pero coincidiendo con nuestros resultados en el predominio de masculinos (51%) y reportaron las escaldaduras como la etiología más frecuente, seguida de la electricidad, a diferencia del fuego directo como principal agente causal de nuestros ingresados. Valores elevados de INL (15,75) se vincularon con diagnóstico de sepsis y bacteriemia en los pacientes de su muestra.

También los valores elevados de INL en nuestro estudio son mayores en lesionados con complicaciones, incluida la sepsis.

La infección es la complicación más frecuente después de quemaduras severas, en estrecha relación con compromiso de la respuesta inmune^{3, 13, 19}, lo que también se evidencia en nuestros pacientes.

Se ha descrito disfunción mitocondrial en neutrófilos, monocitos y células dendríticas, en lesionados de edad avanzada con complicaciones precoces secundarias a trauma térmico^{4, 13, 15}.

A diferencia de nuestros reportes, Angulo y cols²⁰ en su estudio observacional, incluye 88 pacientes con quemaduras menos extensas (entre 7 a 23 % de superficie corporal quemada) y determinaron valores de INL los días^{1, 3, 5, y 7}, confirmando niveles más elevados en los fallecidos, lo que sí coincide con nuestros hallazgos.

Qiu y cols²¹ informaron niveles elevados de INL medidos al tercer día postquemadura, en relación directamente proporcional a la mortalidad en lesiones mayores de 30% de superficie corporal¹⁷. Difiere de nuestro estudio en que no incluyen lesionados geriátricos, aunque también los niveles INL encontrados en los pacientes de nuestra muestra fueron elevados, a pesar de haber sido tomados los días tercero y sexto de evolución de las lesiones.

La fortaleza de la utilización del INL es la posibilidad de su implementación para integrarla a la práctica médica, y en el contexto socioeconómico global actual, es necesaria la utilización de marcadores biológicos costos efectivos^{16, 17, 22}.

En el ámbito nacional se reportan varias publicaciones con estudios de biomarcadores de inflamación aguda en lesionados quemados¹⁷, pero no se recogen antecedentes de la determinación del INL en este tipo de trauma.

Siendo la inflamación el eje fisiopatológico de la enfermedad por quemaduras y teniendo en cuenta la necesidad de tratamientos más efectivos en una población envejecida, el uso de biomarcadores inflamatorios, se hace casi imprescindible.

Constituye una limitante del presente estudio, el corto período estudiado, por lo que debería ampliarse para obtener resultados más eficaces.

CONCLUSIONES

Se demostró una asociación directamente proporcional entre elevados niveles de INL y mortalidad, así como también una correlación lineal entre mayores valores del Índice Neutrófilos -Linfocitos y aparición de complicaciones, por lo que podría valorarse su uso como biomarcador predictivo en la evolución de lesionados ancianos con quemaduras severas.

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. Echevarría Ceballos O. Gerontología educativa: una experiencia cubana. *Mendive*. 2020; 18(2):172-178. <http://mendive.upr.edu.cu/index.php/MendiveUPR/article/view/1958> [consultado Enero 2023]
2. Oficina Nacional de Estadística e Información. (ONEI).Cuba. El envejecimiento de la población.Cuba y sus territorios-2022. Centro de estudios de Población y Desarrollo (CEPDE).Mayo 2023. <https://www.onei.gob.cu> [consultado Enero 2024]
3. Harats M, Ofir H, Segalovich M, Visentin D, Givon A, Peleg K, et al. Trends and risk factors for mortality in elderly burns patients: A retrospective review.*Burns*.2019; 45(6):1342-1349. doi:10.1016/j.burns.2019.02.019 [consultado Enero 2023]
4. David Ibarra A, Criado Villamizar J, Niebles Navas M, Rojas Castro G, Monsalve DM, Acosta Amoudia Y, Ramírez Santana C.Inmunosenescencia y autoinmunidad: Mecanismos e implicaciones patológicas. *Med*.2024; 46(1) :134-155. DOI: <https://doi.org/10.56050/01205498.2336> [consultado Abril 2024]
5. Legrand M, Dépret F, Mallet V .Management of burns. *N Engl J Med*.2019; 381(12):1188-1189. doi:10.1056/NEngJMc1909342 [consultado Enero 2023]
6. Suárez Formigo GM, Saavedra Hernández D. Manipulación de la inmunosenescencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*.2018; 34(1):33-41. <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/artic> [citado Feb 2024] [consultado Julio 2023]
7. Saavedra Hernández D, García Verdecia B. Inmunosenescencia: Efectos de la edad sobre el sistema inmune.*Rev cubana de Hematol, Inmunol y Hemoterapia*.2014; 30(4):332-345. [consultado Enero 2023] <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/artic> [citado Jul 2024]
8. Urquizo Ayala G, Arteaga Coariti R. Proteína C Reactiva en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades infecciosas en pacientes geriátricos. *Rev.Méd.La Paz*.2017; 23(2):69-73. [consultado Febrero 2023] <http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci-arttext&pid=S1726-89582017000200011&Ing=es&nr m=iso>>.
9. Mohammed Mouchlí, Shравanin Reddy, Miranda Gerrard, Lisa Boardmen, Marrieth Rubio. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as prognostic predictor after treatment of hepatocellular

carcinoma. Review article. *Annals of Hepatology* 22.2021:100249. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.08.067> [consultado Enero 2023]

10. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li Ch, et al. Neutrophil to lymphocytes ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.*2020 ;18:206.doi: 10.1186/s12967-020-02374-0PMCID:PMC7237880 PMID:32434518 [consultado Enero 2024]
11. Bauzá Quetglas JL, Tienza Fernández A, Bertolo R, Babaté Arroyo Xa, Guimená García J, Tubai Vidaña V, Frontera Juan G, Pieras Ayala E. The prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with testicular cancer. *Progres en urologie.*2020; 30(5):273-280. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2020.02.002> [consultado Enero 2023]
12. Curbelo J, Rojas O, Annalich B, Galván Román JM. Estado del porcentaje de neutrófilos y el cociente neutrófilos-linfocitos como marcadores pronósticos en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Broncomeumol.*2019; 55(9):472-477. DOI:10.1016/j.arbres.2019.02.005 [consultado Diciembre 2023]
13. Barrera Salas M, Morales Hernández AE, Hernández Osorio JJ, Hernández Salcedo DR, Valencia López R, Ramírez Crescencio MA. Immunosenescencia. *Med Int Mex.*2017; 33(5):696-704. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1204> [consultado Enero 2024]
14. Hernán Cortés, Balam Muñiz. The role of the immune system in the development of sepsis and burns. *Investigación en Discapacidad.*2018; 7(3):110-116. [consultado Febrero 2024] <https://dsm.inr.gob.mx/indiscap/index.php/INDISCAP/article/view/104>
15. Costa Santos D, Barros F, Gomes N, Guedes T, Maia M. The effect of comorbidities and complications on the mortality of burned patients. *Ann burns Fire Disasters.*2017; 30(2):103-106. PMCID:PMC5627546 PMID:29021721 [consultado Enero 2024]
16. Luyang Hu, Yu Sun, Baoli Wang. Admission neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts survival in patients with extensive burns. *Burns.*2021; 47(3): 594-600. doi:10.1016/j.burns.2020.07.028 [consultado Septiembre 2023]
17. Sánchez AR, Llópez JN, Leyva L, Albuérne Y, Broche VF, Peña SM, González FY. Caracterización de indicadores bioquímicos de estrés oxidativo en pacientes quemados muy graves. *Rev Cubana Invest Bioméd.*2000; 19(3):164-167. [consultado Enero 2024]. Disponible en: <<https://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci-arttext&pid=S0864-03002000000300002&lng=es&nrm=iso>>.
18. Fuss J, Voloboyeva A, Poliovyj V: Prognostic value of using Neutrophil -to-lymphocyte ratio in patients with burn injuries for the diagnosis of sepsis and bacteraemia. *Pol Przegl Chir* 2018; 90(5):13-16. [consultado Febrero 2024] <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0971>
19. Akgun AE, Akin M, Sozen I, Turhan N, Okay ND, Yasti AC. Elderly burns; Our Clinical experiences. *ArchCurr Med Res.*2022; 3(3):227-234. DOI:10.47482/ACMR.1091483 [consultado Octubre 2023]
20. Angulo M, Moreno L, Aramendi I, Dos Santos G, Cabrera J, Burghi G. Complete blood count and derived indices: Evolutions patterns and prognostic values in adult burned patients *Burn Care Res.*2020; 41(6):1260-1266. doi:10.1093/jbcr/iraa091 [consultado Enero 2024]
21. Qiu L, Jin X, Wang JJ, Tang XD, Fang X, Li SJ, Wang F, Chen XL. Plasma Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on the third day postburn is associated with 90-day mortality among patients with burns over 30% of Total Body Surface Area in Two Chinese Burns Centers. *JInflamm Res.*2021 Feb 24; 14:519-526. Doi:10.2147/JIR.S294543 [consultado Febrero 2024]

22. Osuka A, Ishihara T, Shimizu K, Shintani A, Ogura H, Ueyama M. Natural kinetics of blood cells following major burn: Impact of early decreases in white blood cells and platelets as prognostic markers of mortality. *Burns*. 2019; 45(8):1901-1909. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.07.014> [consultado Mayo 2023]

Diagnóstico y tratamiento de encefalitis límbica: a propósito de un caso médico-legal.

Diagnosis and treatment of limbic encephalitis: About a medical-legal case.

Sindy Mora Gutiérrez¹

¹ Médico General, Unidad Médico Legal, Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Cartago, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Sindy Mora Gutiérrez sinpamora@gmail.com

RESUMEN

La encefalitis límbica es una patología inflamatoria autoinmune que afecta al sistema límbico, que puede presentarse en personas de todas las edades, pero ocurre con mayor frecuencia en adultos mayores de 45 años con síntomas neuropsiquiátricos. Se asocia frecuentemente con anticuerpos, con factores desencadenantes como tumores, infecciones virales o inhibidores de puntos de control inmunológico. El reconocimiento oportuno de la encefalitis autoinmune permite ofrecer a los pacientes un tratamiento inmunosupresor lo antes posible para evitar la aparición de complicaciones graves y mejorar su pronóstico funcional. En este sentido, se presenta el caso de un paciente adulto que inició con síntomas neuropsiquiátricos cuatro años previos al diagnóstico con anticuerpos negativos. El diagnóstico fue de descarte por la mala respuesta al tratamiento psiquiátrico y las imágenes que se observaron en la resonancia magnética, fue valorado en instancia médico legal posterior a tratamiento con el anticuerpo monoclonal Rituximab. A pesar de que se describe que el diagnóstico es realizado por estudios de resonancia magnética, electroencefalografía, análisis del líquido cefalorraquídeo y pruebas de autoanticuerpos anti neuronales, en el paciente reportado se documentó únicamente una resonancia magnética de cerebro con zonas de hiperintensidad bifrontales con ribetes corticales temporales, no se logró detectar autoanticuerpos ni un tumor subyacente, pero presentó buena respuesta clínica con Rituximab, actualmente sólo presenta pocos déficits neurológicos. Por lo anterior, es importante considerar esta patología como diagnóstico diferencial ante un paciente con síntomas psiquiátricos, para evitar secuelas neurológicas.

Palabras clave: Agentes inmunomoduladores, Autoanticuerpos, Encefalopatías, Enfermedades autoinmunes, Trastornos psiquiátricos. Fuente: DeCS.

ABSTRACT

Limbic encephalitis is an autoimmune inflammatory pathology that affects the limbic system, which can occur in people of all ages, but occurs more frequently in adults over 45 years of age with neuropsychiatric symptoms. It is frequently associated with antibodies, with triggering factors such as tumors, viral infections or immune checkpoint inhibitors. Timely recognition of autoimmune encephalitis allows patients to be offered immunosuppressive treatment as soon as possible to avoid the appearance of serious complications and improve their functional prognosis. In this sense, the

Cómo citar:

Mora Gutiérrez, S. Diagnóstico y tratamiento de Encefalitis límbica: a propósito de un caso médico-legal. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i4.809>

Recibido: 08/Jul/2024

Aceptado: 30/Oct/2024

Publicado: 13/Dic/2024



case of an adult patient who began with neuropsychiatric symptoms four years prior to the diagnosis with negative antibodies is presented. The diagnosis was ruled out due to the poor response to psychiatric treatment and the images observed in the magnetic resonance imaging; it was evaluated in a legal medical instance after treatment with the monoclonal antibody Rituximab. Although it is described that the diagnosis is made by magnetic resonance studies, electroencephalography, cerebrospinal fluid analysis and anti-neuronal autoantibody tests, in the reported patient only a brain MRI with bifrontal hyperintensity areas with cortical borders was documented, neither autoantibodies nor an underlying tumor could be detected, but he presented a good clinical response with Rituximab, currently he only presents few neurological deficits. Therefore, it is important to consider this pathology as a differential diagnosis in a patient with psychiatric symptoms, to avoid neurological sequelae.

Keywords: Immunomodulating agents, Autoantibodies, Encephalopathies, Autoimmune diseases, Psychiatric disorders. Source: DeCS.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis se define como una alteración del estado mental que dura más de 24 horas, con irritabilidad, letargo, cambios de personalidad o de comportamiento, muchas de las características clínicas predicen el anticuerpo subyacente, la asociación con tumores y la posible respuesta a las inmunoterapias. La identificación de una encefalitis con patogénesis autoinmune brinda la posibilidad de respuesta a la inmunoterapia ^{1,2}.

Para el diagnóstico de encefalitis se deben cumplir ciertos criterios clínicos ²:

- Primero se debe corroborar un estado general de encefalopatía, luego diagnosticar la encefalitis y finalmente diagnosticar su subtipo.
- Estado de encefalopatía con evidencia de inflamación del sistema nervioso central (SNC), manifestada por al menos dos de los siguientes: fiebre; convulsiones o hallazgos neurológicos focales atribuibles al parénquima cerebral; pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR); hallazgos electroencefalograma (EEG) sugestivos de encefalitis o hallazgos radiológicos sugestivos de encefalitis.

La encefalitis límbica (EL) lleva pocos años identificada y se encuentra dentro de las encefalitis inflamatorias autoinmunes, mediadas por anticuerpos contra antígenos de superficie de las células neuronales, vesículas sinápticas y proteínas intracelulares, con factores desencadenantes como tumores, infecciones virales o inhibidores de puntos de control inmunológico. Afecta al sistema límbico y ocurre con mayor frecuencia en adultos mayores de 45 años, pero puede afectar a personas de todas las edades. Alrededor de un 75 % de los casos fueron primero valorados por psiquiatras o ingresados en Unidades de Psiquiatría, ya que con frecuencia debuta con clínica neuropsiquiátrica ^{1,3,4}.

El sistema límbico está conformado por varias estructuras cerebrales y presenta funciones complejas que incluyen el establecimiento del estado emocional básico, la adicción, la motivación, el apetito y las conductas alimentarias, el sueño y los sueños, la memoria, las conductas sexuales y la cognición social ⁵. Entre las estructuras que lo conforman se encuentran las que se describen en el cuadro 1:

Cuadro 1: Estructuras anatómicas que conforman el Sistema Límbico.

Estructura	Función
Circunvolución del cíngulo	Participa regulando la frecuencia cardíaca, la presión arterial, y el procesamiento cognitivo, atencional y emocional
Hipocampo	Navegación espacial y la consolidación de información de la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo.
Amígdala	Evalúa e integra la información sensorial del entorno asignándoles valores adecuados de dimensiones emocionales, participa en la regulación de funciones autonómicas y endocrinas, la toma de decisiones y las adaptaciones de conductas instintivas y motivacionales a los cambios en el entorno, activación de la respuesta de lucha o huida participando en el aprendizaje asociado del miedo.
Hipotálamo	Regula el sistema nervioso autónomo mediante la producción y liberación de hormonas.
Hipocampo	Afecta y regula secundariamente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el hambre, la sed, la excitación sexual y el ritmo circadiano
Cuerpos mamilares	Participan en la memoria.
Núcleo accumbens	Participa en la mediación y regulación de la recompensa y la satisfacción, así como en la adicción.

Fuente: Elaboración propia a partir de Shahpesandy, H. Limbic Encephalitis and Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology, Classification, Clinical Presentation, and Treatment. World Journal of Neuroscience. 2023; 13, 39-66.

La EL se caracteriza por un compromiso agudo o subagudo de síntomas psiquiátricos o neurológicos, incluyendo la memoria anterógrada, deterioro cognitivo, trastornos del habla, trastornos del movimiento, movimientos involuntarios, disminución del nivel de conciencia, disfunción autonómica, cambios conductuales, convulsiones y alteración del ritmo del sueño. El diagnóstico tiene su base en la combinación de síntomas clínicos, estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, EEG y punción lumbar y en la detección de un anticuerpo específico ^{6, 7, 8}.

Las diversas causas de encefalopatía se pueden diferenciar según la historia clínica, según la agudeza del inicio, la progresión y la duración de los síntomas, por lo que la evaluación clínica inicial del paciente debe incluir una historia completa para determinar la verdadera duración y curso de la enfermedad. El contexto en el que se presentó la encefalopatía es muy importante para guiar la evaluación clínica, se deben determinar posibles hallazgos de fondo, como neoplasias malignas activas, enfermedades hepáticas o un estado inmunocomprometido. Además, en el examen físico se debe establecer cualquier déficit neurológico focal o actividad convulsiva ².

Para evaluar la gravedad de la patología actualmente se utiliza la puntuación de CASE, la cual es un sistema de 0 a 27 puntos. El diagnóstico requiere cuatro criterios, que son un inicio subagudo (<3 meses) de déficits cognitivos, convulsiones o síntomas psiquiátricos, anomalías cerebrales en los lóbulos temporales mediales en

la RNM, pleocitosis del LCR (>5 células por mm³) o un EEG con descargas epilépticas o actividad de ondas lentas que involucran los lóbulos temporales y exclusión de causas alternativas ^{6,7}.

El manejo de la encefalitis límbica tiene como objetivo principal el control de los síntomas, ya que esta enfermedad puede provocar secuelas neuropsiquiátricas y cognitivas graves si no se hace un tratamiento oportuno y si es subdiagnosticada puede empeorar el pronóstico cuando existe un tumor subyacente no identificado, por lo que se recomienda empezar el tratamiento lo más pronto posible para evitar la atrofia hipocámpal y el deterioro cognitivo. Por lo anterior, se han desarrollado varios esquemas terapéuticos descritos en el cuadro 2 ^{5, 6, 8, 9,10}.

Cuadro 2: Esquemas terapéuticos para el tratamiento de encefalitis límbica.

Esquema de primera línea		Esquema de segunda línea
Metilprednisolona	1 g/día durante 3 a 5 días. Actúa inhibiendo el proceso inflamatorio, pero presenta menos especificidad para el proceso inmunológico mediado por anticuerpos por lo que por sí solos pueden ser insuficientes.	Rituximab y/o ciclofosfamida.
Inmunoglobulinas	0,4 g/kg/día, por vía intravenosa, divididos en 3 a 5 días. Proporciona diversos efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores mediante mecanismos multidireccionales como la neutralización de autoanticuerpos, la inhibición del complemento, las citocinas y la migración de leucocitos.	
Plasmaféresis	Elimina eficazmente los autoanticuerpos y otras sustancias patológicas del plasma.	

Fuente: Elaboración propia a partir de Martínez A, García ER, Torres I, Peralta JL, Santana J, Millán SP. Enfoque clínico y terapéutico de la encefalitis autoinmune. Univ. Med. 2022; 63(4); Kao YC, Lin MI, Weng WC, Lee WT. Neuropsychiatric Disorders Due to Limbic Encephalitis: Immunologic Aspect. Int J Mol Sci. 2020; 22(1):389; Carrillo RA, Cabrera BA. Encefalitis límbica: una revisión narrativa de la literatura. Iatreia. 2024; Espinosa E, Ramón L, Izquierdo L, Ávila M, Hernández C, Espinosa E. Rituximab: historia, farmacología y perspectivas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2010; 26 (3): 186-197; Sosa-Torres B, Prieto-Bragado MJ, Domínguez-Quintero LÁ, Fernández-Arroyo P, Blasco-Ciscar E, Cantó-Pérez R. Limbic encephalitis: The great unknown. Med Intensiva. 2017; 41(5):319-321.

Con respecto al manejo de los pacientes a largo plazo se tienen pruebas muy limitadas con respecto a su eficacia, pero ya que se debe buscar no solo la recuperación, sino también evitar recaídas y progresión para aquellos pacientes con mala respuesta a los esquemas terapéuticos de primera y segunda línea, se han utilizado varios medicamentos, los cuales se mencionan en el cuadro 3 ^{3, 7, 8}.

Cuadro 3: Tratamiento de mantenimiento en la encefalitis límbica.

Causa	Tratamiento
Epilepsia refractaria	Antiepilépticos a altas dosis y con diferentes combinaciones
Pobre respuesta a la terapia de primera y segunda línea o en casos con recaídas	<ul style="list-style-type: none"> -Azatioprina, Micofenolato de Mofetilo (MMF) o el metotrexato por al menos 1 año después de que el tratamiento primario sea concluido -Pulsos de esteroides intravenosos u orales mensuales -Esteroides orales con dosis cada vez menores -Inmunoglobulina IV mensual -Redosificación de Rituximab.

Fuente: Elaboración propia a partir de Shahpesandy, H. Limbic Encephalitis and Autoimmune Encephalitides: Pathophysiology, Classification, Clinical Presentation, and Treatment. World Journal of Neuroscience. 2023; 13, 39-66; Ibarra V, Jaureguiberry A, Moretta G, Torres C, Lazzarini G, Ceruzzi R, et al. Encefalitis límbica autoinmune. Neurología Argentina. 2015; 7:112-6; Carrillo RA, Cabrera BA. Encefalitis límbica: una revisión narrativa de la literatura. Iatreia. 2024.

Se presenta el caso de un paciente que inició con síntomas neuropsiquiátricos cuatro años previos al diagnóstico de encefalitis límbica, con anticuerpos antirreceptor N-metil-D-Aspartato, contra CKVD y anti-LGI1 negativos, en quien el diagnóstico fue de descarte por la mala respuesta al tratamiento psiquiátrico y las imágenes observadas en la RMN. Recibió tratamiento para EL con terapia de primera línea sin cambios en su estado y terapia de segunda línea con notable mejoría, por lo que interpuso un recurso de amparo para continuar con la prescripción del tratamiento, por esta razón fue conocido en instancias médico legales, sin embargo, independientemente del recurso interpuesto, el objetivo de presentar este caso es que se debe considerar esta patología como un diagnóstico diferencial ante un paciente con síntomas psiquiátricos, para evitar secuelas neurológicas.

Presentación de Caso

Se trata de un masculino de 29 años, valorado en una Unidad Médico Legal de Cartago posterior a tratamiento con el anticuerpo monoclonal Rituximab, sin antecedentes heredofamiliares de enfermedades psiquiátricas, conocido sano hasta hace 4 años que presentó síntomas psiquiátricos.

Durante la valoración se documentó con ropa adecuada para la edad, adecuado aseo, verborreico con lenguaje adecuado a su edad, con afecto voluble con paso de la calma a la exaltación, con labilidad afectiva, pensamiento con verborragia y fuga de ideas, perseveración y estereotipias del pensamiento, orientado en espacio y persona, sin embargo, no en tiempo, con memoria a corto plazo alterada recordando solo dos de cuatro palabras, hipotenzas con dificultad para seguir órdenes sencillas, no logra operaciones sencillas de cálculo como saber sí le deben dar vuelto ante una compra o con cuánto debe pagar, logra la abstracción de manera incompleta cambiando el orden del significado y con asociaciones no comprensibles, el juicio se encuentra conservado, sin embargo, le cuesta decidir qué debe hacer y busca una solución muy complicada, insight de su enfermedad se encuentra nulo. Al examen físico sin evidencia externa de lesiones y sin hallazgos patológicos, excepto por una flexión metacarpofalángica sostenida del tercer dedo de mano derecha a 90 grados.

Cuenta con historia inicial de síntomas ansiosos, depresivos y disociativos con diversos tratamientos durante 4 años previos al deterioro progresivo de 3 meses, en el que asoció manía y psicosis. Fue internado en el Hospital Nacional de Salud Mental con mala tolerancia y evolución con antipsicóticos, siendo trasladado por esa razón a el Hospital Calderón Guardia para realizar estudios de imágenes, documentando en una RNM de

cerebro, zonas de hiperintensidad bifrontales con ribetes corticales temporales, en ese momento se empezó a sospechar de encefalitis límbica y se descartó neoplasia por TAC, ultrasonido de testículos y gastroscopía.

Recibió como primer tratamiento 9 días de plasmaféresis con lo que no obtuvo mejoría. Además, recibió Fenitoína 1 gramo intravenoso (IV) una dosis inicial y luego 125 mg IV cada 8 horas por tres días, Lorazepam 1 mg antes de acostarse (AC), Midazolam 6 ampollas en solución salina en infusión durante 7 días, Diazepam 1 ampolla cada 8 horas, y en caso de convulsiones Epival desde 250 mg tres veces (TID) al día, que se fue aumentando hasta llegar a 600 mg TID, más Fenobarbital 100mg AC más Topiramato 200 mg dos veces al día más clonazepam 2mg AC.

A pesar del tratamiento brindado, no presentó respuesta clínica adecuada, sino que mayor deterioro de su condición neurológica, que lo condicionó a mal manejo de secreciones y broncoaspiración, ameritó manejo avanzado de la vía aérea, asoció pico febril y aumento de RFA, se sospechó de neumonía nosocomial por broncoaspiración, recibió tratamiento con cefotaxima y clindamicina por 5 días.

Debido a lo anterior, durante su internamiento recibió dos ciclos de 1 gramo cada uno de Rituximab, con lo que presentó mejoría neurológica progresiva y pasó de tener un puntaje de escala de evaluación clínica en encefalitis autoinmune (CASE) de 18 puntos a uno de 2 puntos, lográndose extubar a los 6 días, sin complicaciones asociadas, manteniéndose ventilatoria y hemodinámicamente estable, por lo que se egresó con seguimiento por la consulta externa de neurología y rehabilitación.

Discusión

En la literatura científica se documenta que la presentación típica en un 70% de los pacientes con EL está precedida por un síndrome vírico unas semanas antes del inicio de los síntomas, por lo que se tiene la teoría de que podría tratarse de una activación inmune temprana, o que la infección en sí facilite el paso de los autoanticuerpos a través de la barrera hematoencefálica. Posteriormente, en las primeras semanas presenta una serie de síntomas que abarca desde psiquiátricos (episodios psicóticos con ideación delirante paranoide, alucinaciones auditivas y visuales, soliloquios, cambios en la personalidad, agitación psicomotriz) debido a dosis menores del autoanticuerpo hasta trastornos afectivos (manía, ansiedad, síntomas obsesivo-compulsivos) y conforme avanzan las semanas, síntomas más neurológicos (anosmias, problemas de memoria, crisis convulsivas, catatonía, discinesias orolinguales, oscilaciones del nivel de conciencia, coma e incluso la muerte) asociados a mayores concentraciones de autoanticuerpos ⁴.

Adicionalmente se describe que el tiempo de presentación es subagudo, alcanzando su pico en semanas a meses desde el inicio de los síntomas, las crisis epilépticas suelen ser de inicio focal de varios tipos incluyendo el estado epiléptico, llegando a presentar incluso hipoventilación con necesidad de soporte ventilatorio, por lo que los internamientos hospitalarios suelen ser prolongados, inclusive sí se logra un diagnóstico temprano y son correctamente tratados. Además, pueden persistir al alta ciertos déficits cognitivos, alteraciones psiquiátricas y pueden presentar recaídas después de meses o años del episodio inicial ⁴.

El paciente del presente caso fue valorado inicialmente en psiquiatría recibiendo múltiples tratamientos y siendo internado en un Hospital de Salud Mental, presentando mejoría nula y más bien un empeoramiento significativo de su sintomatología, fue internado por un tiempo prolongado debido a que no tuvo una respuesta clínica adecuada, con mal manejo de secreciones y broncoaspiración debiendo recibir manejo avanzado de la vía aérea con sospecha de neumonía nosocomial por broncoaspiración. A diferencia del inicio es subagudo, en este caso se documentaron síntomas ansiosos, depresivos y disociativos con diversos tratamientos durante 4 años previos al diagnóstico de EL.

En cuanto al historial de síntomas psiquiátricos, a pesar de que no es la evolución usual de la encefalitis límbica, sus médicos tratantes consideraron que podría tener relación con el diagnóstico actual, ya que 4 años antes a dichos síntomas no se le realizaron estudios al respecto y continuó con episodios disociativos

sin que los médicos tratantes en aquel momento llegaran a dar un diagnóstico, hasta el momento en que los médicos tratantes actuales sospecharan de encefalitis límbica.

En el artículo de Graus F. et al, se hace un estudio de pacientes con diagnóstico de encefalitis límbica, pero con ausencia de anticuerpos, y se evidenció que aunque los pacientes que estudiaron no tenían características clínicas distintivas en comparación con casos reportados de encefalitis límbica con anticuerpos positivos, sí habían ciertos puntos que llamaban la atención, entre lo más relevante a destacar se encuentra que la presentación clínica principal fue rápida, en unas pocas semanas, e incluyó disfunción cognitiva con déficits prominentes de memoria a corto plazo y desorientación. Rara vez se describieron somnolencia, convulsiones y cambios graves de comportamiento, lo que sí es común observar en pacientes con anticuerpos positivos, por ejemplo, la frecuencia de convulsiones es mayor a 50% en series de estudios de encefalitis límbica con anticuerpos positivos, a diferencia de un 8% encontrado en el estudio de estos autores. Otro punto a destacar es que la encefalitis límbica con anticuerpos negativos puede ser paraneoplásica, pero los tumores asociados difieren de los observados en pacientes con anticuerpos positivos ¹¹.

En el caso referido se realizaron todos los estudios, sin embargo, estos se encontraban dentro de los valores normales, únicamente se documentó en una RNM de cerebro, zonas de hiperintensidad bifrontales con ribetes corticales temporales. Además, no se logró detectar autoanticuerpos (antirreceptor N-metil-D-Aspartato, contra CKVD y anti-LGI1 negativos) ni un tumor subyacente. A diferencia de lo descrito en pacientes con anticuerpos negativos, en este caso sí se presentaron en la clínica somnolencia, convulsiones y cambios graves de comportamiento.

En la evaluación inicial el paciente presentó un CASE de 18 puntos, lo cual describe la gravedad del caso, sin embargo, la sintomatología no fue subaguda ya que tenía síntomas desde hace cuatro años, lo que sí presentó fue un empeoramiento progresivo de tres meses y únicamente hallazgos a la RNM, con los demás estudios en rangos de normalidad.

El paciente del caso recibió el tratamiento de primera línea indicado por la literatura (cuadro 2), como primer tratamiento 9 días de plasmaféresis con lo que no obtuvo mejoría, además recibió Fenitoína IV, Lorazepam, Midazolam, Diazepam, Fenobarbital, y Clonazepam sin respuesta clínica adecuada y mayor deterioro de su condición neurológica, por lo que finalmente recibió dos ciclos de Rituximab, con lo que presentó mejoría neurológica progresiva. Pasó a tener un CASE de 2 puntos, con pocas secuelas y al momento de su valoración en la unidad médico legal, no había presentado ninguna recaída, a pesar de que el tratamiento no fue instaurado de forma aguda. Además, como tratamiento sintomático se prescribió sólo Levetiracetam y Epival, sin haber vuelto a tener convulsiones desde su egreso del hospital. Al momento de la valoración médico legal, según neurología, no requería terapia de mantenimiento, debido a que no presentaba factores que indicaran un alto riesgo de recaída.

Si bien este caso no corresponde a una denuncia por responsabilidad profesional, desde el punto de vista médico legal una demora diagnóstica injustificada en la prestación de servicios médicos podría eventualmente generar un daño en la salud de un paciente susceptible de incapacidades, por lo que los médicos como responsables del cuidado de la salud de una persona es importante que eviten colocarse en situaciones que puedan ocasionar algún tipo de perjuicio a los pacientes¹², lo que no ocurrió en este caso.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de encefalitis límbica en este caso resultó ser un reto por la sintomatología psiquiátrica (síntomas ansiosos, depresivos y disociativos) que venía presentando desde 4 años previos al momento del diagnóstico, por lo que se debe considerar esta patología orgánica como uno de los diagnósticos diferenciales de patología psiquiátrica. Además, la condición clínica que presenta en la actualidad es propia del compromiso que causa la patología, y entre mayor tiempo se tarde en instaurar el tratamiento correcto o el paciente tarde en responder al tratamiento, mayor sería la probabilidad de mayores déficits neuropsiquiátricos. Desde el

punto de vista médico legal una demora diagnóstica injustificada, podría eventualmente generar un daño en la salud de un paciente.

Declaración de conflicto de intereses.

Se declara que la autora no presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento.

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Machado S, Pinto AN, Irani SR. What should you know about limbic encephalitis? *Arq Neuropsiquiatr*. [Internet] 2012 [citado el 15 de mayo de 2024]; 70(10):817-22. doi:10.1590/s0004-282x2012001000012. PMID: 23060110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23060110/>
2. Ding JB, Dongas J, Hu K, Ding M. Autoimmune Limbic Encephalitis: A Review of Clinico-radiological Features and the Challenges of Diagnosis. *Cureus*. [Internet] 2021 [citado el 10 de junio de 2024]; 13(8):e17529. doi: 10.7759/cureus.17529. PMID: 34603897; PMCID: PMC8476324. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8476324/>
3. Shahpesandy, H. Limbic Encephalitis and Autoimmune Encephalitides: Pathophysiology, Classification, Clinical Presentation, and Treatment. *World Journal of Neuroscience*. [Internet] 2023 [citado el 10 de junio de 2024]; 13, 39-66. <https://doi.org/10.4236/wjns.2023.131004> <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=123145>
4. Rodríguez J, Garnica E, Malo P. Psicosis parece, encefalitis es: caso de inicio con síntomas psiquiátricos en una encefalitis límbica. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. [Internet] 2014 [citado el 10 de junio 2024]; 34(122):375-382. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352014000200009
5. Martínez A, García ER, Torres I, Peralta JL, Santana J, Millán SP. Enfoque clínico y terapéutico de la encefalitis autoinmune. *Univ. Med*. [Internet] 2022 [citado el 10 de abril de 2024]; 63(4). <https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/62384?locale-attribute=en>
6. Kao YC, Lin MI, Weng WC, Lee WT. Neuropsychiatric Disorders Due to Limbic Encephalitis: Immunologic Aspect. *Int J Mol Sci*. 2020 [citado el 18 de abril de 2024]; 22(1):389. doi: 10.3390/ijms22010389. PMID: 33396564; PMCID: PMC7795533. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7795533/>
7. Ibarra V, Jaureguiberry A, Moretta G, Torres C, Lazzarini G, Ceruzzi R, et al. Encefalitis límbica autoinmune. *Neurología Argentina*. [Internet] 2015 [citado el 10 de abril de 2024]; 7:112-6. doi: 10.1016/j.neuarg.2014.12.002 <https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-argentina-301-articulo-encefalitis-limbica-autoinmune-S1853002814001220>
8. Carrillo RA, Cabrera BA. Encefalitis límbica: una revisión narrativa de la literatura. *Iatreia*. [Internet] 2024 [citado el 10 de abril de 2024]. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.272> <https://www.semanticscholar.org/paper/Encefalitis-l%C3%ADmbica%3A-una-revisi%C3%B3n-narrativa-de-la-Andrade-Carrillo-Cabrera-Orrego/a939c92dede149b07acb0129a34f561d58fffb57>
9. Espinosa E, Ramón L, Izquierdo L, Ávila M, Hernández C, Espinosa E. Rituximab: historia, farmacología y perspectivas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. [Internet] 2010 [citado el 10 de junio de 2024]; 26 (3): 186-197. http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000300002

10. Sosa-Torres B, Prieto-Bragado MJ, Domínguez-Quintero LÁ, Fernández-Arroyo P, Blasco-Ciscar E, Cantó-Pérez R. Limbic encephalitis: The great unknown. *Med Intensiva*. [Internet] 2017 [citado el 10 de abril de 2024]; 41(5):319-321. doi: 10.1016/j.medin.2016.06.001. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27448690. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27448690/>
11. Graus F, Escudero D, Oleaga L, Bruna J, Villarejo A, Ballabriga J, Barceló MI, Gilo F, Popkirov S, Stourac P, Dalmau J. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol*. [Internet] 2018 Aug [citado el 20 de junio de 2024]; 25(8):1011-1016. doi: 10.1111/ene.13661. Epub 2018 May 21. Erratum in: *Eur J Neurol*. 2018; 25(10):1303. doi: 10.1111/ene.13802. PMID: 29667271; PMCID: PMC6037545. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29667271/>
12. Vargas-López K. Responsabilidad Civil de la Caja Costarricense de Seguro Social en la Prestación de Servicios Médicos. *Rev cien adm financ segur soc*. [Internet] 2004 [citado el 15 de mayo de 2024]; 12(1):61-70. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-12592004000100007

Complicaciones clínicas del tratamiento con opiodes.

Clinical complications of opioid addiction treatment.

Luis Sandí Esquivel¹, Hilda Castillo Araya².

1 Médico Psiquiatra, Atención de pacientes, Instituto Nacional sobre Alcoholismo y Farmacodependencia, San José, Costa Rica

2 Máster en terapia de familia, Atención a pacientes, Instituto Nacional sobre Alcoholismo y Farmacodependencia, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Luis Sandí Esquivel lsandi@iafa.go.cr

RESUMEN

La alta disponibilidad y el potente efecto analgésico ha hecho de los medicamentos opiodes una excelente alternativa para el tratamiento del dolor moderado y severo. Sin embargo, su potencial adictivo lo convierten un arma de doble filo; por un lado, hacen mucho bien, pero, por otro, pueden dar al traste con el tratamiento médico del padecimiento base, amén de las complicaciones en todas las áreas de la vida del sujeto. El presente caso, de un paciente con drepanocitosis y una úlcera profunda en miembros inferiores, que desarrolla, sin darse cuenta y con el apoyo de toda la familia, una adicción a codeína, es un claro ejemplo de la complejidad terapéutica de un padecimiento físico crónico y el consumo de opiodes. El desarrollo involuntario de la adicción, las complicaciones exacerbadas en el padecimiento de fondo y el caos personal y familiar, hace patente la relevancia de un tratamiento especializado para la adicción a codeína.

Palabras clave: Opiodes, codeína, dependencia, adicción, ASI.

Cómo citar:

Sandí Esquivel, L., & Castillo Araya, H. Complicaciones clínicas del tratamiento con opiodes. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i4.812>

Recibido: 19/Jul/2024

Aceptado: 30/Oct/2024

Publicado: 13/Dic/2024

ABSTRACT

The high availability and powerful analgesic effect have made opioid medications an excellent alternative for the treatment of moderate and severe pain. However, its powerful addictive potential makes it a double-edged sword; They do a lot of good, but on the other hand, it ruins the medical treatment of the underlying condition, in addition to complications in all cases. the areas of the subject's life. The present case, of a patient with sickle cell disease and a deep ulcer in the lower limbs, who developed, without realizing it, and with the support of the entire family, an addiction to codeine, is a clear example of the therapeutic complexity of a physical condition. chronic and opioid consumption. The involuntary development of addiction, exacerbated complications in the underlying condition and personal and family chaos the relevance of specialized treatment for codeine addiction is evident.

Keywords: Opioids, codeine, dependence, addiction, ASI.



INTRODUCCIÓN

El consumo de drogas, en general, constituye uno de los principales problemas de salud pública; en particular, el consumo de opioides, progresivamente adquiere mayor importancia por las catastróficas complicaciones del consumo de fentanilo. En muchos países se ha encontrado un aumento del consumo de opioides. En los Estados Unidos, la epidemia de opioides empezó hace 20 años y se ha extendido a muchos países (1,2), en el año 2020 se encontró una prevalencia del 3% para la población mayor de 15 años y de 4% para la población de 18 a 25 años (3). En Canadá, en el año 2019, en la población general de 15 años o más se encontró una prevalencia del último año del 14.2% (4). El consumo de fentanilo no farmacéutico y otras sustancias similares ha provocado un aumento drástico de las muertes por sobredosis (5,6), duplicadas del 2019 al 2021, ya que pasaron de 3007 a 6222. Además, una de cada cuatro muertes en adultos de 20 a 39 años son atribuidas a los opioides (7). La epidemia de opioides, con significativas consecuencias en morbilidad y mortalidad, ha ocurrido por el consumo de opioides de prescripción, heroína, el fentanilo sintético y otros opioides (8).

En Costa Rica, en la VII Encuesta en Hogares, realizada por el Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia, en el año 2022, en la población de 18 a 70 años se encontró que, en los últimos 30 días, el consumo activo de opioides sin prescripción de 0.9%, tiene una proporción igual para hombres y mujeres y la edad más frecuente de primera ocasión de consumo fue a los 20 años. En los últimos doce meses refirió consumo el 1.8%. A lo largo de la vida se encontró una prevalencia del 3%; de estos, por codeína fueron el 66.5%, tramadol el 26.1%, morfina el 4.7%, metadona 3.2%, oxicodona el 2.2%, fentanilo el 16% y otros el 1.6% (9).

En los servicios de tratamiento para consumo de drogas también se ha hecho evidente el consumo de opioides. En el Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia, en el año 2017, en la consulta externa de atención a pacientes se atendieron 44 pacientes, mientras que en el año 2022 aumentó a 177 pacientes (400%) (comunicación personal con la Unidad de Registros Médicos). En las oenegés acreditadas por el IAFA en el país, en el año 2022, se internaron 2824 personas, 11 de ellas (un 0.38%) fueron por opiáceos; el 63% eran hombres; la mayoría, un 72%, estaban en el rango de edad entre los 30 y 60 años.

Los estudios locales e internacionales obtienen datos de los opioides de origen farmacéutico y de prescripciones médicas, sin embargo, no hay un registro confiable del consumo de opioides ilícitos. La mayoría de las muertes y complicaciones graves, a los que hacen referencia los medios de comunicación internacional, provienen, sobre todo, del uso de opioides ilícitos, principalmente fentanilo.

Los opioides son drogas depresoras extraídas de la amapola (morfina, codeína), o se producen de manera semisintética (heroína, oxicodona, hidrocodona) o sintética (fentanil, metadona, tramadol), y son utilizadas principalmente para aliviar el dolor. Cuando se utilizan de manera apropiada son excelentes para suprimir el dolor y mejoran sustancialmente la calidad de vida. Su mecanismo de acción está relacionado con la activación de receptores nociceptivos que ocasionan alivio del dolor, pero también son potentes para producir sensación de bienestar, relajación y euforia. Si las dosis son altas, la inhibición de neuronas noradrenérgicas en el Locus Ceruleus ocasiona somnolencia, sedación, coma y muerte (7,8).

El uso prolongado de opioides, inevitablemente, se asocia con el desarrollo de dependencia que se manifiesta como tolerancia y la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto. Las personas que desarrollan dependencia agravan los síntomas de abstinencia y el dolor empeora cuando disminuye o suprime la dosis usual al acostumbrar los circuitos del dolor a altos niveles de opiáceos. Los síntomas de abstinencia incluyen ansiedad extrema, agitación, irritabilidad, náusea, diarrea, vómito, dolores musculares, calambres abdominales, bostezos, escalofríos, insomnio y disforia (10). La mayoría de los pacientes que reciben opioides de prescripción médica los utilizan de manera adecuada, aunque, desarrollen dependencia mantienen las dosis estables. Si la accesibilidad no es posible en el sistema de salud, lo obtienen en mercados paralelos ilícitos.

Sin embargo, algunos pacientes, sobre todo si tienen antecedentes de adicción a otras drogas o enfermedades mentales serias, con suma facilidad abusan del consumo, lo cual, por un mecanismo de desregulación

neuroquímica, en que están involucrados los circuitos del dolor, placer, estrés, memoria, aprendizaje, control, toma de decisiones y regulación de la conducta, llegan a perder el control, consumen de manera irreprimita, compulsiva, en grandes cantidades y con un aumento significativo de la dosis. Este tipo de comportamiento cumple las características de una conducta adictiva, donde prima la pérdida de control, alteración de sano juicio e incapacidad para detener la conducta, la cual conlleva a severas repercusiones familiares, sociales, laborales y legales. Para fines clínicos y jurídicos es esencial diferenciar una adicción, dado que, fenomenológicamente, son dos entidades clínicas diferentes, con implicaciones clínicas, terapéuticas y jurídicas diferentes (11).

El uso inapropiado de opioides, principalmente de carácter adictivo, tiene profundas implicaciones físicas y emocionales en todos los aspectos de la vida del paciente. Cuando, además, existe un padecimiento de fondo, físico o mental, se alteran, se complican y agravan los padecimientos de base, lo que dificulta de sobremanera su adecuado diagnóstico y tratamiento. La presentación de este caso clínico tiene como objetivo ejemplificar como la adicción puede enmascarar un padecimiento físico de fondo y trastocar profundamente la recuperación de una enfermedad física, amén de las complicaciones que conlleva la conducta adictiva.

Caso clínico

Paciente masculino de 36 años, casado, sin hijos, desempleado, con grado universitario incompleto, vecino de un distrito de San José, que acude por cuenta propia para tratamiento de abuso de la codeína. No tiene antecedentes de consumo de otras drogas ni enfermedades mentales previas. Su funcionamiento social, académico y familiar previo fue muy adecuado.

Padece de drepanocitosis desde hace 25 años. Desde hace 15 años desarrolló una úlcera grande, de tamaño de un palmo en pierna izquierda. Ha estado en tratamiento con dermatólogo y con curaciones continuas, sin embargo, agotó las opciones terapéuticas con ozono, cámara hiperbárica y múltiples especialistas. La úlcera no lograba cerrar, el dolor persistía y era cada vez peor. Además, por las infecciones frecuentes hubo un uso excesivo de antibióticos que conllevó a la pérdida de la audición hace 3 años.

Desde hace 15 años utilizaba el Arcedol (acetaminofen 500 mg, codeína 30 mg), el cual aumentó progresivamente hasta desarrollar un consumo crónico de 70 pastillas diarias (2100 mg), de manera compulsiva e incontrolable. El consumo adquirió claramente características adictivas, consumo descontrolado en grandes cantidades y cada vez más, en un intento de paliar el dolor y aliviar los síntomas de supresión. El uso masivo de opioides fue trastocando progresivamente todas las demás funciones cerebrales, y, por tanto, su capacidad para cuidar apropiadamente de su calidad de vida y los cuidados de la úlcera.

Por la gravedad de la situación hace dos años intentaron reducir el arcodol con 16 gotas de tramal tres veces al día y gabapentina, sin embargo, la situación base, el dolor y los síntomas supresivos, persistían de manera intensa. En consecuencia, continuó utilizando el tramal, y paralelamente el Arcedol sin indicación médica a dosis supratrapéuticas. A mayor cantidad de opiodes, más supresión, más dolor y mayor deterioro de su funcionalidad, lo que, involuntariamente, conllevaba a un aumento de la dosis de opioides y la necesidad incuestionable del medicamento para aliviarse.

Como parte del proceso de evaluación interdisciplinaria se utilizó el ASI- CR2 como instrumento estandarizado para medir el nivel de afectación del paciente en diferentes áreas. Se encontró el área médica muy afectada por la drepanocitosis y la úlcera complicada que ameritaba tratamiento continuo. Tenía varias crisis de drepanocitosis al año, tratamiento regular en hematología y curaciones regulares de su úlcera. En el área sociofamiliar prevaleció el sedentarismo, malas relaciones interpersonales, abandono de vida socio relacional y enclaustramiento. Con respecto al empleo/finanzas, por la sordera abandonó los estudios de ingeniería, y tampoco, en esa precaria condición de salud, podía trabajar. La situación económica familiar se complicó de sobremanera por múltiples préstamos durante varios años para adquirir la codeína. La familia tenía la clara convicción de que era un tratamiento esencial que había que adquirir como fuera, por lo que le ayudaba a

adquirirlo en mercados paralelos, pese a las limitaciones económicas de la familia. En la evaluación psicológica prevalecieron los síntomas de ansiedad, tristeza, apatía, depresión, desesperación, irritabilidad y desesperanza.

El área más afectada fue la del consumo de drogas, con un consumo prolongado, con un aumento progresivo de las dosis, ingesta compulsiva, ansias incontrolables por consumir, preocupación constante por la próxima dosis, síntomas de supresión severos, múltiples intentos infructuosos para controlar o suspender el medicamento, abandono de actividades que otrora fueron importantes, incapacidad para seguir los cuidados y tratamientos indicados. Todos estos síntomas son características de una conducta adictiva, donde la persona ha perdido el control y siente la necesidad imperiosa e irrefrenable por consumir, so pena de un sufrimiento físico y emocional indecible. Pese a que prevalecían estos síntomas, durante mucho tiempo el paciente ni la familia tenía consciencia de que había un trastorno por consumo de opioides. Todos reforzaban continuamente, de manera involuntaria, la conducta aditiva.

En la gestación y mantenimiento de esta enfermedad adictiva participaron, de manera muy activa, la madre del paciente y su pareja. La gravedad de la enfermedad, la úlcera complicada y la pérdida funcional, social y afectiva, y, todavía más, la intensidad del dolor y del sufrimiento obligó a todos a buscar la codeína como única alternativa para aliviarse.

Toda la familia terminó profundamente afectada, en una clara codependencia, donde las personas cercanas giraban alrededor del paciente para adquirir el medicamento y para asistirlo, o bien, para que no consumiera, asumiendo un rol de policía familiar que afectó seriamente la calidad de las relaciones familiares.

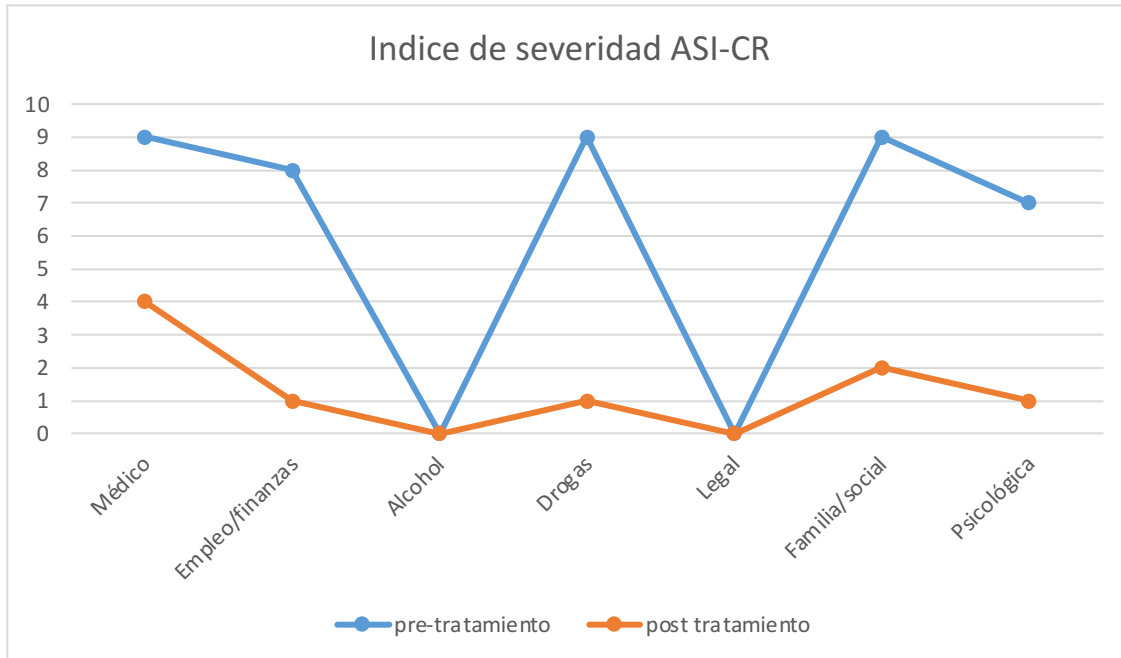
En estas circunstancias la participación de la familia en el proceso terapéutico fue de suma importancia, ya que permitió tener información cruzada de la veracidad de la información, así como, establecer una red de apoyo y contención para alcanzar los objetivos terapéuticos.

En la severidad y complejidad física, emocional y familiar de este trastorno se estableció un plan de tratamiento que buscaba, en primer lugar, la suspensión inmediata de la codeína y una deshabituación de los opioides a base de metadona con una disminución progresiva, y tratamiento con amitriptilina para ayudar a paliar el dolor y favorecer el tratamiento del estado de ánimo, la ansiedad y el insomnio. Y, lo más importante, cambios sustanciales en su estilo de vida; se le ayudó a regular el sueño, la alimentación, la actividad física y el cuidado personal y la motivación para realizar lo que a él le gusta, escribir.

Para tal fin, el programa incluía control médico psiquiátrico semanal hasta la deshabituación total y luego mensual. Psicoterapia y terapia social individual y familiar e incorporación intensiva en el programa de los doce pasos para trabajar la aceptación de su enfermedad, un camino de recuperación y herramientas para evitar la recaída. Tuvo muy buena adherencia al tratamiento y cumplió a cabalidad las recomendaciones terapéuticas. Se incorporó a laborar, retomó actividades que le apasionaban como la escritura de un libro de su autoría, reforzó la lectura, mejoró la alimentación, la calidad de sueño y la rutina de actividades diarias. Su mejoría le permitió hacerse las curaciones sin tener que acudir a los opioides. La estabilidad lograda se reflejó, también, en el bienestar familiar.

Con el fin de evaluar los cambios después del tratamiento, a los dos años y medio, se aplicó nuevamente el ASI- CR 2. En el gráfico 1 se observa en detalle los hallazgos al principio del tratamiento y en el proceso de recuperación, es evidente la mejoría significativa en todas sus áreas de su vida.

Gráfico 1.



Fuente: elaboración propia, julio 2024

La conducta adictiva es una enfermedad multidimensional que afecta todas las áreas del funcionamiento en la vida del consumidor, y, además, el bienestar de la familia. La evaluación con el ASI al inicio demostró, con claridad meridiana, la gravedad de la situación médica, de consumo de codeína, sociofamiliar y emocional. La evaluación posterior, en el proceso de recuperación, evidenció, de manera objetiva, la notable mejoría con una intervención interdisciplinaria con el paciente y su contexto.

En este caso clínico queda evidente como el trastorno por consumo de opioides no hace más que reflejar un trasfondo personal, físico, emocional y familiar, donde el síntoma cardinal, el dolor, no es más que una señal. Por tanto, el tratamiento, sin lugar a dudas, tiene que ser integral, multidisciplinario y a largo plazo.

Discusión

La prescripción de opioides ha variado sustancialmente en las tres últimas décadas, ha aumentado la disponibilidad y accesibilidad a estos medicamentos, lo cual, se asocia a mayor probabilidad del desarrollo de tolerancia, dependencia y adicción. El país cuenta con una amplia oferta de servicios para alivio del dolor, además de que, cualquier profesional en salud puede prescribirlos. El consumo de opioides cuando se prolonga por más de ocho semanas aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar una dependencia o una adicción.

En nuestro contexto, lo usual con respecto al consumo de opioides, es su uso por una enfermedad física de base que, por sus buenos resultados en cuanto al alivio del dolor, por una parte, y, por otra, los beneficios colaterales con respecto a la experiencia de sensación de bienestar o alivio del dolor emocional, pero, sobre todo, como es el caso del paciente descrito, el alivio inmediato de los síntomas de supresión obliga necesariamente al consumo continuo.

En este caso, en particular, se dio una complicidad clínica con la familia, la cual, consciente del dolor que implicaban las curaciones aceptaba y favorecía el consumo de codeína, al extremo de buscar los medios económicos para mantener una dosis continua y creciente de codeína. Paradójicamente a más codeína,

más dolor, más intensos los síntomas de supresión y, en consecuencia, cada vez más codeína hasta llegar a dosis altísimas. El paciente y la familia terminaron atrapados en un círculo vicioso de consumo y síntomas desagradables que no tenía fin, la única de manera viable de aliviarse era el consumo del medicamento en grandes cantidades.

Como es habitual en los pacientes que desarrollan un consumo adictivo o descontrolado de opioides, prima la incompreensión, la indiferencia, el rechazo y hasta la agresión por parte del personal de salud. La inquina todavía es mayor en virtud de los malos resultados de los tratamientos médicos y la actitud demandante y desesperada del paciente. El personal tratante creía que el paciente se lastimaba adrede para provocar más dolor y obtener más codeína. La madre, de manera contundente, aseguraba que nunca se autolesionó para obtener más medicación. Es evidente, sin lugar a dudas, que, se hace necesario la búsqueda alterna de opioides para aliviar el dolor. Un paciente en estas condiciones es un incordio, ya que, el sistema de salud convencional, no tiene las condiciones para su adecuado manejo.

Es bien sabido, de acuerdo a la evidencia científica, que el mayor riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de opioides (TCO), valga decir, un consumo abusivo, dependencia o adicción, está relacionado con la presencia de alteraciones mentales y antecedentes de adicción. Trastornos mentales severos como trastorno afectivo bipolar, trastorno ansioso depresivo, trastornos de personalidad, o bien, heridas emocionales profundas asociadas a experiencias de vida traumáticas que han sido enquistadas por la represión, establecen condiciones de vulnerabilidad psicológica, que hacen del consumo una experiencia de alivio emocional más que de alivio físico.

Los opioides actúan en los receptores opioides endógenos y nociceptivos para favorecer la liberación de encefalinas, endorfinas y dinorfinas que se traduce en analgesia, sedación, miosis, reducción de la motilidad intestinal, supresión de la tos, reducción de síntomas ansiosos y depresivo. Los opioides, al igual que cualquiera droga que tenga un efecto de refuerzo positivo, actúan en el cerebro medio activando el sistema dopaminérgico mesolímbico en el área tegmental ventral y el núcleo accumbens, con proyecciones a la corteza prefrontal y la amígdala, para provocar profundas alteraciones en múltiples neurocircuitos. La activación de receptores opioides en los circuitos cerebrales que regulan el dolor y el placer inhibe la liberación de ácido gama amino butírico (GABA) aumenta la liberación de dopamina, que se traduce en euforia y ansiólisis (12).

El consumo prolongado conlleva al desarrollo de tolerancia, que genera la necesidad de dosis cada vez mayores para lograr el mismo efecto. El sistema se habitúa a reaccionar con dosis altas de opioides. En un intento de ajustar el funcionamiento cerebral por el exceso de opioides se desarrolla un mecanismo de neuroadaptación (alostasis) para lograr equilibrio en el desequilibrio, que lo hace a base de varios neurotransmisores como dinorfinas y factor liberador de corticotrofina. Se produce un estado emocional negativo caracterizado por disforia, ansiedad, desesperación, anhedonia, insomnio. La intensidad de esta experiencia dolorosa provoca inevitablemente la desesperación por consumir más opioides, cómo única salida para el alivio.

Otro efecto neuroquímico potente de los opioides es su capacidad para inhibir neuronas noradrenérgicas, que parten, sobre todo, del locus ceruleus con proyección a muchas áreas del cerebro medio y corteza prefrontal. Esta acción causa respiración lenta, sedación, hipotensión, que el sistema trata constantemente de compensar; la supresión de opioides se traduce en taquicardia, irritabilidad e hipertensión. Otros síntomas molestos, sumados a los gastrointestinales, náusea, diarrea y vómito, provocan la necesidad de consumo inmediato (13,14).

La experiencia de placer no sólo es por el efecto de recompensa, sino que, puede ser más intenso por su capacidad para aliviar el dolor emocional por su efecto ansiolítico y estimulante. Por el alivio del dolor físico y emocional y por la experiencia de placer, el consumo de opioides adquiere una relevancia suprema. Y, cuando experimenta la dolorosa supresión, la posibilidad de no tener el medicamento se traduce en una amenaza para la vida del paciente, de ahí que haga cualquier cosa a su alcance para lograr su dosis. Sin lugar a dudas, es un trastorno físico y mental que supera con creces las capacidades y voluntad del sujeto para controlarlo.

En la prevención de estos trastornos es esencial la psicoeducación respecto a las capacidades adictivas de estos medicamentos, así como, la detección e intervención temprana cuando aparecen los síntomas de dependencia o adicción, y, si se ha desarrollado un trastorno por consumo de opioides buscar la intervención especializada dada los buenos resultados del tratamiento.

Esperamos que la presentación de este caso clínico sea un espacio para la toma de conciencia y la reflexión respecto a las complicaciones del uso de opioides, pero, sobre todo, a la importancia de la detección, la evaluación, el tratamiento adecuado, el seguimiento, el trabajo en red y la participación de los recursos comunitarios como el programa de los doce pasos.

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. Jones CM, Bekheet F, Park JN, Alexander GC. The evolving overdose epidemic: synthetic opioids and rising stimulant-related harms. *Epidemiol Rev.* 2020;42(1):154-166. doi:10.1093/epirev/mxaa011. Citado febrero 2024.
2. Marion R, Emile J, K Charles, Fouilhé N, Revol B. 2022. The opioid epidemic: a worldwide exploratory study using the WHO pharmacovigilance database.SSA. Society for the study of addiction. <https://doi.org/10.1111/add.160813>.Citado febrero 2024.
3. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2021). Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2020 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. PEP21-07-01-003, NSDUH Series H-56). Rockville, Maryland.: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Citado febrero 2024.
4. Canadian Pain Task Force. (2020). Working together to better understand, prevent and manage chronic pain: What we heard. Ottawa, Ont.: Health Canada. // Citado abril 2024.
5. Statistics Canada. (2021). Canadian Alcohol and Drugs Survey (CADS): Summary of results for 2019. Ottawa, Ont.: Health Canada. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canadian-alcohol-drugs-survey/2019-summary.html>. Citado abril 2024.
6. Palamar JJ, Ciccarone D, Rutherford C, Keyes KM, Carr TH, Cottler LB. Trends in seizures of powders and pills containing illicit fentanyl in the United States, 2018 through 2021. *Drug Alcohol Depend.* 2022;234:109398. doi:10.1016/j.drugalcdep.2022.109398. Citado abril 2024.
7. Shaleesa Ledlie, David N.jurrlink, Mina Tradous, Muhammad Mundani, J. Michael Paterson and Tana Gomes. (2024). Opioids related deaths between 2019 and 2021 across 9 Canadian provinces and territories.196 (14) E469-476. Doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.231339>. Citado mayo 2024.
8. Els C., Jackson T. D., Kunyk D., Lappi V. G., Sonnenberg, B., Hagtvedt, R., ... Straube, S. (2017). Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: An overview

of Cochrane Reviews. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 10, Article CD012509. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012509.pub2> . Citado mayo 2024.

9. Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. 2022. Encuesta nacional sobre consumo de drogas. Departamento de investigación. Costa Rica. Citado mayo 2024. <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/handle/20.500.11764/4558>
10. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, D. C.: Author. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>. Citado junio 2024.
11. Sandí L, Castillo H. 2021. La conducta aditiva, un trastorno de inhabilitación mental. *Rev. Ciencias Sociales*, 171:109-118. ISSN Impreso: 0482-5276, ISSN electrónico: 2215-2601. Citado junio 2024.
12. Chartoff EH, Connery HS. It's MORe exciting than mu: crosstalk between mu opioid receptors and glutamatergic transmission in the mesolimbic dopamine system. *Front Pharmacol*. 2014; 5: 1-21. Citado junio 2024.
13. Mazei-Robison MS, Nestler EJ. Opiate-induced molecular and cellular plasticity of ventral tegmental area and locus coeruleus catecholamine neurons. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(7): 1-16. Citado junio 2024.
14. Pergolizzi JV, Raffa RB, Rosenblatt MH. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: current understanding and approaches to management. *J Clin Pharm Ther*. 2020; 45(5): 892-903. Citado junio 2024.

Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) en la infancia: análisis de la situación en Costa Rica para una mejor visibilización y diagnóstico.

Severe combined immunodeficiency (SCID) in childhood: analysis of the situation in Costa Rica for better visibility and diagnosis.

Samarkandra Rodríguez Calvo¹, Kenneth Núñez Morales², Shevanny Marie Wright Rankin³, Miled Jheysha Moya Blackwood⁴

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

✉ Contacto de correspondencia: Samarkandra Rodríguez Calvo samarkandarodriguezcalvo@gmail.com

RESUMEN

La inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) es una enfermedad perteneciente al grupo de inmunodeficiencias primarias (IDP), actualmente conocidas como “Errores Innatos de la Inmunidad”, las cuales son causados por mutaciones genéticas heredadas de forma recesiva ligada al cromosoma X o de manera autosómica recesiva ligada a cromosomas no sexuales; dichas mutaciones afectan la función y producción de los linfocitos T, B y células asesinas naturales (NK) importantes para el funcionamiento del sistema inmune. Los niños con IDCS son muy vulnerables a infecciones graves y recurrentes durante sus primeros meses de vida, lo que resalta la importancia del diagnóstico temprano para iniciar los tratamientos a tiempo. En Costa Rica, la IDCS representa un 9.8% de los 298 casos de IDP reportados, con una prevalencia de 3.3 por cada 100,000 habitantes. El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) es el tratamiento más eficaz, ofreciendo posibilidades de cura si se realiza durante los primeros meses de vida. Las complicaciones económicas y psicológicas representan un desafío para los niños y familias costarricenses, donde actores como la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) son cruciales para brindar apoyo integral y mitigar los gastos de las pruebas diagnósticas y tratamientos. Por tanto, el objetivo de esta revisión teórica es analizar la enfermedad genética denominada “Inmunodeficiencia combinada severa” propiamente en Costa Rica, en cuanto a su epidemiología, métodos de diagnóstico temprano y tratamientos.

Palabras clave: Inmunodeficiencia, niños, diagnóstico, cromosoma X, linfocitos.

ABSTRACT

Severe combined immunodeficiency (SCID) is a disease belonging to the group of primary immunodeficiencies (PID), currently known as “Inborn Immune Defects”, which are caused by genetic mutations inherited recessively linked to the X chromosome or autosomal recessively linked to non-sex chromosomes; these mutations affect the function and production of T and B lymphocytes and natural killer (NK) cells important for the functioning of the immune system. Children with SCID are very vulnerable to severe and recurrent infections during their first months of life, which

Cómo citar:

Rodríguez Calvo, S., Núñez Morales, K., Wright Rankin, S. M., & Moya Blackwood, M. J. Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) en la infancia: análisis de la situación en Costa Rica para una mejor visibilización y diagnóstico. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(4), 91-99. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i4.822>

Recibido: 01/Oct/2024

Aceptado: 04/Dic/2024

Publicado: 13/Dic/2024



highlights the importance of early diagnosis to initiate treatments in time. In Costa Rica, SCID represents 9.8% of the 298 reported cases of PID, with a prevalence of 3.3 per 100,000 inhabitants. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the most effective treatment, offering possibilities of cure if performed during the first months of life. Economic and psychological complications represent a challenge for Costa Rican children and families, where actors such as the Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) are crucial to provide comprehensive support and mitigate the costs of diagnostic tests and treatments. Therefore, the objective of this theoretical review is to analyze the genetic disease called “severe combined immunodeficiency” in Costa Rica in terms of its epidemiology, early diagnosis methods and treatments.

Keywords: Immunodeficiency, children, diagnostic, X chromosome, lymphocytes.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune es el encargado de proteger al cuerpo de la invasión de organismos extraños provenientes del exterior mediante respuestas inmunes. Dichas respuestas funcionan a través de una coordinación completa de factores biológicos, células especializadas, tejidos y órganos necesarios en el reconocimiento de patógenos y la eliminación de antígenos. Cuando el sistema inmune se ve afectado por defectos genéticos, existe la posibilidad de contraer una gran variedad de enfermedades graves como la inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) [1].

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades causadas por más de 300 defectos genéticos hereditarios que afectan al sistema inmune. La causa principal de su origen se debe a una mutación genética que afecta la función y producción de linfocitos T, B y células asesinas naturales (NK), fundamentales en el control de infecciones. Esta enfermedad se manifiesta en el primer año de vida de los niños, provocando una alta vulnerabilidad a infecciones graves y recurrentes. Además, puede heredarse de forma recesiva ligada al cromosoma X y de manera autosómica recesiva (en cromosomas diferentes a los sexuales) [2].

Comprender la importancia del sistema inmunológico y trastornos como la IDCS puede sensibilizar a los sistemas de salud costarricenses sobre la necesidad de diagnósticos tempranos y tratamientos de salud para atender esta enfermedad de forma temprana, lo que conlleva promocionar investigaciones que permitan tratamientos médicos efectivos y accesibles para la ciudadanía. Por tanto, el objetivo de esta revisión teórica es analizar la enfermedad genética denominada “Inmunodeficiencia Combinada Severa” en Costa Rica, en cuanto a su epidemiología, métodos de diagnóstico temprano y tratamientos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración del presente estudio, se realizó una revisión bibliográfica a través de la lectura de artículos científicos, tesis, libros y páginas web disponibles en internet provenientes de fuentes confiables. Además, se consultaron bases de datos como Medline Plus, SciELO, Redalyc, Google Académico, Access Medicina, Stanford Medicine Children’s Heal y Manuales MSD. Estas bases de datos fueron seleccionadas por su gran importancia en las ciencias médicas y por su disponibilidad de publicaciones.

En cuanto a los criterios de inclusión, se seleccionó literatura médica relacionada con la epidemiología, los métodos diagnósticos y los tratamientos para la inmunodeficiencia combinada severa en Costa Rica. Además, se excluyeron estudios que no estuvieran publicados entre los años 2019 al 2024, en idiomas distintos al español e inglés y estudios sobre inmunodeficiencias diferentes a la combinada severa. Se utilizaron palabras clave como inmunodeficiencia primaria, inmunodeficiencia combinada severa, Costa Rica, epidemiología, métodos diagnósticos y tratamientos.

Finalmente, se recopilaron 21 fuentes de información en total, de las cuales 2 de ellas se consideran como fuentes primarias fundamentales para el desarrollo del presente artículo, tales fueron el “Registro Costarricense de Inmunodeficiencias Primarias (1985-2019)” y “Diagnóstico molecular como herramienta diagnóstica, pronóstica y de abordaje terapéutico temprano, en pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias en Costa Rica”, ya que estos dos aportes permitieron realizar un análisis y llegar a las conclusiones y recomendaciones que en este artículo se aportan.

Resultados

Epidemiología en Costa Rica

Costa Rica representa el 6% de los casos de IDP registrados en países latinoamericanos. La prevalencia registrada de IDP es de 3,3 por cada 100.000 habitantes. Según el período de estudio realizado entre los años de 1985 a 2019, se contabilizó un total de 298 casos de IDP (55% varones), donde la IDCS representa el 9.8% de los casos totales registrados. Por otro lado, la ataxia-telangiectasia (AT) es la inmunodeficiencia primaria más común en el país y representa un 44% de los casos registrados [3].

Por otra parte, países como Estados Unidos y México presentan algunos datos epidemiológicos. Asimismo, en México se ha triplicado el número de casos de IDCS desde 1998 a 2004, pero manteniendo siempre un número menor a uno, comparado con una población de 100,000 personas. Mientras que en Estados Unidos van entre 40 y 100 casos. Finalmente, lugares como Europa, México, Estados Unidos y otros países, han intentado formar equipos para lograr encontrar datos que puedan proveer una estimación adecuada de la IDCS [4, 5].

Etiología

La inmunodeficiencia combinada severa es causada por más de 20 genes diferentes heredados de los progenitores, por ende, no es contagiosa. Su herencia se da principalmente de manera recesiva ligada al cromosoma X, aunque también es heredada de manera autosómica recesiva, la cual no se asocia a cromosomas sexuales. En la herencia recesiva ligada al cromosoma X, el gen responsable es el IL2RG, asociado al cromosoma X. Los hombres presentan los cromosomas X y Y heredados de cada progenitor, mientras que las mujeres presentan dos cromosomas X. En el caso de que una mujer tenga una copia defectuosa del gen IL2RG en uno de sus cromosomas X, la otra copia funcional en su otro cromosoma X evita que presente IDCS [6].

Sin embargo, los hombres, al tener solo un cromosoma X, son más propensos a desarrollar IDCS si heredan una copia defectuosa del gen. Si una madre es portadora de un gen defectuoso, existe un 50% de probabilidad de que sus hijos hereden la enfermedad y un 50% de probabilidad de que sus hijas sean portadoras. Por otro lado, si un padre presenta la IDCS, ninguno de sus hijos varones lo heredará, pero todas sus hijas serán portadoras [6].

Cuadro Clínico

En la mayoría de los casos del IDCS, los síntomas comienzan a presentarse en niños que se encuentran en su etapa de lactancia y que poseen un rango de edad de seis meses. Algunos de estos son conocidos comúnmente como la meningitis, diarrea, hepatitis, infecciones en la sangre, en el oído, por levaduras en la boca y el área del pañal. Asimismo, existen síntomas estrechamente relacionados a la IDCS, donde es importante tener en cuenta que los síntomas pueden cambiar según el grado de afectación y la persona que se encuentra bajo la enfermedad [7-10], tal y como lo muestra la Tabla 1:

Enfermedad	Explicación
Candidiasis sistémica	Causada por especies de <i>Candida</i> , provoca infecciones en distintas partes del cuerpo. Entre ellas se destacan las infecciones cutáneas y mucosas.
Neumonía	En este caso se hace referencia a la <i>Pneumocystis jirovecii</i> , causante de síntomas como la fiebre, disnea y tos seca.
Injerto contra huésped	Ataca los tejidos sanos del huésped, debido a que los considera como extraños.
Síndrome de Omenn	Enfermedad inflamatoria causante de síntomas como retraso del crecimiento, diarrea crónica, alopecia, descamación, enrojecimiento de la piel generalizado, entre otros.

Fuente: Elaborado por los autores [7-10].

Métodos de Diagnóstico Temprano

Los recién nacidos con IDCS suelen contraer infecciones recurrentes y graves provocadas por hongos, virus y bacterias oportunistas, lo que provoca que presenten una serie de síntomas que actúan como indicadores de vital importancia para el diagnóstico temprano. Por tanto, a la IDCS se le considera como una “emergencia pediátrica”, debido al riesgo de muerte durante los primeros meses de vida [4]. Sin embargo, esta enfermedad es irreconocible en su etapa temprana, debido a que los síntomas suelen manifestarse de manera tardía, lo que llega a ser un problema grave para aplicar los tratamientos que dependen de un diagnóstico temprano para su éxito [11].

Historia clínica

La historia clínica es conocida como el método principal para obtener un diagnóstico temprano de la IDCS. En esta se consideran todas las afecciones previas que haya experimentado, tales como ocho o más infecciones de oído, dos o más casos de neumonía, infecciones prolongadas de más de dos meses, falta de aumento de peso y estatura, y la revisión de los antecedentes familiares sobre inmunodeficiencia. Si el paciente presenta tres o más de estas afecciones mencionadas, se procede a realizar un análisis sanguíneo para el conteo del nivel de linfocitos [4]. Asimismo, en casos familiares donde el primer hijo presenta inmunodeficiencia combinada severa y se ha identificado el gen causante, es posible realizar un diagnóstico incluso antes del nacimiento de los siguientes hijos mediante pruebas moleculares en los embarazos posteriores, lo que permite el diagnóstico temprano de la IDCS [4].

Tamizaje neonatal para la IDCS

La IDCS, al ser una enfermedad no detectable durante su etapa temprana, se ha tenido que recurrir a métodos de pesquisa como el tamizaje neonatal, que consiste en un examen de sangre extraída del talón de los recién nacidos. Este método se encuentra aceptado internacionalmente y su funcionamiento se basa en la cuantificación de los linfocitos T denominados como “círculos de escisión del receptor de las células T” (TREC), que se encuentran en la sangre de los recién nacidos saludables. En el caso de los bebés con IDCS, poseen una producción escasa o nula de las células T [6,11].

Es importante recalcar que, si un bebé obtiene un resultado positivo en el tamizaje, no significa de manera certera que presente IDCS, ya que los niveles bajos de los TREC en sangre pueden ser originados por un parto prematuro y por otras enfermedades inmunitarias de menor gravedad. Además, es posible obtener un resultado positivo teniendo un sistema inmune normal, por lo que un resultado positivo no asegura la presencia de la IDCS, lo que provoca que se deban realizar más pruebas para un descarte certero [6].

Muestreo de vellosidad coriónica (CVS)

En los casos donde ya se ha identificado la causa genética de la IDCS en la familia, se dispone de una prueba genética prenatal que consiste en la extracción del ADN del feto para su posterior análisis. Esta prueba se realiza a través de muestreos de vellosidad coriónica (CVS) o por amniocentesis, lo que permite obtener un diagnóstico entre las 10 y 13 semanas de gestación [6,12].

El muestreo de CVS consiste en aspirar las vellosidades coriónicas de la placenta mediante una aguja larga y fina, utilizando técnicas transcervicales o transabdominales con el fin de detectar anomalías cromosómicas. Los cromosomas, componentes del ADN heredado, normalmente suman un total de 46 y están presentes en las vellosidades coriónicas, lo que permite detectar de forma precisa si el feto tiene un cromosoma adicional, la ausencia o daños en alguno [12].

Tratamientos

Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) es un procedimiento que consiste en la infusión de células madre hematopoyéticas para reconstituir el sistema sanguíneo del paciente con IDCS, siendo este uno de los tratamientos más efectivos. El tratamiento brinda posibilidades de cura siempre y cuando se realice durante los primeros 3 meses de vida [8].

La infusión de células madre hematopoyéticas es realizada después de un régimen preparatorio o de acondicionamiento, mediante fármacos diseñados para crear un espacio en la médula, deprimir el sistema inmunitario para prevenir rechazos y destruir las células malignas. La expresión insuficiente de un gen afectado es posible curarse de manera parcial o total mediante células madre hematopoyéticas circulantes trasplantadas de un donante con expresión génica normal. Por último, el TCMH se divide principalmente en el trasplante autólogo o autotrasplante (usando células madre hematopoyéticas propias del paciente) y en el trasplante alogénico o alotrasplante (usando las células madre hematopoyéticas de un donante emparentado o no emparentado) [13].

Terapia génica.

La terapia génica se refiere a la introducción o aporte de un gen normal faltante en los pacientes o al reemplazo de un gen defectuoso por uno sano, con el objetivo de tratar, prevenir o curar una enfermedad [14]. De igual forma, esta terapia se emplea en el tratamiento de enfermedades genéticas hereditarias, como la hemofilia, la anemia de células falciformes y la IDCS. Es una técnica que implica la transferencia de material genético mediante vectores virales, los cuales utilizan sus capacidades biológicas para ingresar a la célula y depositar el material genético [15].

Evaluación de la calidad de vida de los niños con IDCS

Medidas de precaución

Al ser una enfermedad poco común, se evalúa y se analiza la calidad de vida de los pacientes de manera general. Mediante el análisis de casos presentados en varios estudios se evidenció que el tratamiento temprano del paciente puede dar como resultado una vida normal. Por otro lado, el diagnóstico tardío significa una disminución en la probabilidad de la eficacia del tratamiento, provocando una vida con mayor cuidado, aislamiento y la reducción de la esperanza de vida. No obstante, la efectividad de la respuesta a los medicamentos dependerá de cada paciente, donde usualmente es de un 95% [16].

La IDCS se considera una emergencia pediátrica [4], si se llega a sospechar de su manifestación en un infante es importante tomar precauciones que ayuden a evitar que empeore. Por ende, es recomendable evitar los lugares con un grado de aglomeración significativo, evitar el contacto con personas que posean síntomas de enfermedades respiratorias o infecciones, conservar buenos hábitos de higiene tanto del bebé como de los que tienen contacto con él. Asimismo, en el área médica del niño se deben tomar medidas preventivas como vigilar las transfusiones sanguíneas, evitar vacunas que posean gérmenes y vigilar continuamente el aumento de los síntomas para evitar un mayor riesgo [17].

Complicaciones económicas

En cuanto a las complicaciones económicas se encuentran los costes de los métodos de diagnóstico y tratamientos para la IDCS. De acuerdo con la Sociedad Chilena de Pediatría [11], el tratamiento más recurrente es el trasplante de células madre hematopoyéticas. En Costa Rica, el precio de este tratamiento en instituciones privadas es muy elevado para la mayoría de costarricenses. Sin embargo, existe el apoyo de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), que brinda seguros médicos que solventan los gastos económicos [18].

Afectaciones psicológicas y sociales

A su vez, según Clark y Harmon [17], los infantes con IDCS se someten a una gran variedad de estudios, lo cual genera estrés tanto en ellos como en sus familiares. Por esta razón, se recomiendan los grupos de apoyo, trabajadores sociales y el respaldo familiar para afrontar la situación de la enfermedad y sus respectivas adversidades. Por otro lado, Plitt [16] señala que los familiares de niños con IDCS deben seguir una serie de medidas preventivas contra las posibles infecciones que puedan transmitir al infante, lo cual limita las interacciones sociales de los niños y les impide llevar una vida 'normal', restringiendo actividades simples como jugar o mostrar afecto físico debido al riesgo de infecciones.

DISCUSIÓN

En análisis, se determina que la inmunodeficiencia combinada severa es una enfermedad poco prevalente según registros médicos de incidencias dadas en Costa Rica, esto fundamentado en los pocos estudios que se pudieron constatar en cuanto a la epidemiología y prevalencia de la IDCS, que carece de información sobre los casos registrados en pacientes pediátricos, debido a la baja incidencia de estas enfermedades en el país. Sin embargo, en la investigación titulada "Registro Costarricense de Inmunodeficiencias Primarias (1985-2019)", realizada por Porras e Ivankovich-Escoto [3], se registraron un total de 298 casos de IDP, con una prevalencia global de 3,3 por cada 100.000 habitantes, siendo la más común la ataxia-telangiectasia. En cuanto a la IDCS, se registró un 9,8 % del total de los casos reportados.

Al considerarse que la baja prevalencia acerca de las IDP es debido a que esta enfermedad es poco común y que tiene incidencia en variaciones que dependen de zonas geográficas que agrupan características en común, tal es el caso de Estados Unidos con una prevalencia más alta que en Costa Rica y que el 1% de la población a nivel mundial está en riesgo de padecer IDP, asimismo, un 70% de las personas pueden vivir con alguna IDP sin diagnosticarse [19]. Por lo que se determina que las inmunodeficiencias primarias, se dan primordialmente por mutaciones en los genes asociados a contrastes socioculturales relacionados a matrimonios consanguíneos, efectos fundadores y la diversidad étnica genética en la mayoría de los casos.

A pesar de que Costa Rica es uno de los países que forma parte de la Asociación Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID) para el estudio de la prevalencia de la IDP en Latinoamérica [19], la falta de instalaciones y el acceso a pruebas para el diagnóstico pueden incidir en la prevalencia de la IDP a nivel territorial, por carecer Costa Rica de infraestructura y tecnología para realizar diagnósticos tempranos que puedan determinar la presencia de IDP en infantes y, por consecuente, el diagnóstico de la IDCS. Esto se debe a que este tipo de enfermedades sigue siendo un reto para la medicina, debido a que existen

diferentes mutaciones genéticas con expresiones fenotípicas muy variables, siendo necesario profundizar en investigaciones sobre este tema en discusión.

La carencia de estudios detectados a nivel de Costa Rica en relación con el tema en discusión limitan la panorámica de comprensión a mayor profundidad en cuanto a esta patología. Si bien se pudo constatar que actualmente que Costa Rica tiene un programa Nacional de Tamizaje Neonatal gratuito [20], es necesario enfatizar que no existe una prueba de esta índole para realizar un diagnóstico temprano que determine que un infante padezca IDCS hasta la fecha. Es preciso no dejar de lado que a nivel de salud privada existen en Costa Rica entidades que ofrecen otras pruebas de diagnóstico como el muestreo de vello cordón [21], que no es accesible para muchas personas que su estatus económico se considera de pobreza y pobreza extrema, lo que se considera un factor dominante como incidente a nivel de enfermedad en la salud de los costarricenses como un derecho humano.

Es necesario traer acotación que la inmunodeficiencia combinada severa al tener un diagnóstico tardío, el tratamiento no se considera efectivo, lo que pone en riesgo la salud de los pacientes pediátricos al tener su sistema inmunológico vulnerable a agentes infecciosos que provocan cuadros infecciosos recurrentes y graves que pueden ocasionar daños irreversibles [19]. Siendo esto de suma preocupación a nivel país y siendo de importancia la implementación de métodos diagnósticos precisos y de fácil acceso, con el fin de detectar las manifestaciones y signos presentes durante la IDCS y así ofrecer a los pacientes pediátricos un abordaje clínico precoz y adecuado a sus necesidades.

Se pudo determinar que el tratamiento más común para la enfermedad es el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), registrado en el Hospital Nacional de Niños, un total de 6 casos reportados entre el 1985 al 2019, se aplicó el TCMH, donde se registraron 4 casos exitosos y 2 fallecimientos un mes después del trasplante, debido a que se le realizó el tratamiento a una edad mayor a los 3 meses [3]. En análisis a este estudio, es importante mencionar la necesidad que impera en realizar estudios de investigación que determinen incidencias reportadas posterior a los periodos en estudio indicados anteriormente, ya que a nivel de Costa Rica se necesita conocer estadísticas recientes que permitan el análisis de registros para determinar casos dados y de tratamientos de TCMH por parte del Hospital de Niños y de otros centros hospitalarios en Costa Rica.

En síntesis, se determina que en Costa Rica al carecerse de un diagnóstico temprano para detectar si un infante padece de IDCS al nacimiento, incide en la efectividad de los tratamientos médicos, incrementado el uso de técnicas de asepsia y aislamiento del paciente provocando en sus cuidadores un estado emocional no efectivo para el estrés del paciente. Además, se incrementa la mortalidad en los infantes por las complicaciones en la salud a causa de dicho padecimiento.

CONCLUSIÓN

A manera de conclusión, la inmunodeficiencia combinada severa es una enfermedad genética que daña el sistema inmune de los infantes, siendo mortal si no se diagnostica a tiempo según registros médicos consultados. Además, Costa Rica es uno de los países que registra incidencias de casos a los que se les ha practicado el tratamiento de trasplante de células madre hematopoyéticas y que en la mayoría de los casos reportados por el Hospital de Niños, han podido dar tratamiento efectivo a infantes con edades no mayores a los tres meses y de otros que han perdido la vida por carecerse de un diagnóstico temprano para determinar si los neonatos padecen de IDCS.

También se puede concluir que actualmente en el país existen limitantes en cuanto a la existencia de un tamizaje neonatal especializado y el acceso gratuito al CVS, donde el apoyo económico y el seguro médico proporcionado por la CCSS es crucial para ayudar a los niños afectados por la enfermedad a la hora de acceder a un diagnóstico temprano. Además, las complicaciones psicológicas de la enfermedad son desafíos

tanto para los niños como para sus familias, lo que resalta un enfoque integral en su atención y apoyo tanto psicológico como emocional.

Por tanto, el diagnóstico temprano mediante un tamizaje neonatal especializado es esencial para la efectividad del tratamiento de trasplante de células madre hematopoyéticas y así garantizar tasas de mortalidad más bajas en infantes que padecen la enfermedad. Por otro lado, la principal limitante del presente análisis se enfoca en la falta de datos recientes publicados sobre la enfermedad, lo que dificulta analizar con precisión la efectividad del diagnóstico, los tratamientos y el pronóstico de los pacientes con IDCS en Costa Rica en los últimos años.

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. Delves PJ. Introducción al sistema inmunitario. Manual MSD [Internet]. 2022 [citado el 12 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-inmunol%C3%B3gicos/biolog%C3%ADa-del-sistema-inmunitario/introducci%C3%B3n-al-sistema-inmunitario>
2. Punt J, Stranford SA, Jones PP, Owen JA. Kuby inmunología. 8a ed. Edificio Punta Santa Fe: McGraw Hill [Internet]. 2020 [citado el 12 de abril de 2024]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.bibliotecaucimed.remotexs.co/book.aspx?bookid=2951>
3. Porras O, Ivankovich-Escoto G. Registro Costarricense de Inmunodeficiencias Primarias (1985-2019). Journal of Clinical Immunology [Internet]. 2020 [citado el 1 de mayo de 2024]; 40(1): p. 137-138. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-020-00764-z>
4. Sauce MA, Palacios E. Enfermedad atípica: Inmunodeficiencia combinada grave. Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos [Internet]. 2022 [citado el 20 de octubre de 2021]; 6(1). Disponible en: <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i1.392>
5. Ramírez EC, Espinosa S, Espinosa F, Vargas ME, Blancas L. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. Revista Alergia México [Internet]. 2010 [citado el 4 de abril de 2024]; 57(5): p. 159-163. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=69214>
6. Newborn Screening. Inmunodeficiencia combinada grave [Internet]. 2023 [citado el 30 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.newbornscreening.info/es/inmunodeficiencia_combinada_grave/
7. Fernandez J. Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Manual MSD versión para profesionales [Internet]. 2023 [citado el 4 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-cr/professional/inmunología-y-trastornos-alérgicos/inmunodeficiencias/inmunodeficiencia-combinada-grave-idcg>
8. Stanford Medicine Children 's Health. SCID. Stanfordchildrens.org [Internet] 2024 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=severe-combined-immunodeficiency-scid-90-P04809>

9. Revankar SG. Candidiasis (invasora). Manual MSD versión para profesionales [Internet]. 2023 [citado el 4 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-cr/professional/enfermedades-infecciosas/hongos/candidiasis-invasora>
10. Sethi S. Neumonía por Pneumocystis jirovecii [Internet]. Manual MSD versión para profesionales [Internet]. 2024 [citado el 4 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-cr/professional/trastornos-pulmonares/neumon%C3%ADa/neumon%C3%ADa-por-pneumocystis-jirovecii>
11. Hoyos R, Sotomayor C, Poli C. Inmunodeficiencia combinada severa: Es tiempo de su detección precoz. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2019 [citado el 29 de abril de 2024];90(6):581-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i6.1310>
12. Muestra de vellosidades coriónicas. Medlineplus.gov [Internet]. 2021 [citado el 30 de abril de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/muestra-de-vellosidades-corionicas/>
13. Instituto Nacional del Cáncer. Trasplante hematopoyético y terapia celular en pediatría (PDQ®). Cancer.gov [Internet]. 2024 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/trasplante-celula-madre-pro>
14. Stanford Medicine Children's Health. Medical genetics: Treatment with gene and enzyme replacement therapy. Stanfordchildrens.org [Internet] 2024 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=medical-genetics-treatment-with-gene-and-enzyme-replacement-therapy-90-P05269>
15. National Human Genome. Terapia génica. Genome.gov [Internet]. 2024 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Terapia-genica>
16. Plitt L. SCID o síndrome del niño burbuja: cómo viven los niños que nacen sin sistema inmunitario. BBC News Mundo [Internet] 2021 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-57159448>
17. Clark M, Harmon G. Inmunodeficiencia combinada grave. Kidshealth.org [Internet] 2019 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://kidshealth.org/es/parents/severe-immunodeficiency.html>
18. Caja Costarricense del Seguro Social. CCSS [Internet] 2024 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/junta-directiva>
19. Barboza EL. Diagnóstico molecular como herramienta diagnóstica, pronóstica y de abordaje terapéutico temprano, en pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias en Costa Rica. Universidad de Costa Rica [Internet] 2021 [citado el 2 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/server/api/core/bitstreams/cbd3f82c-473f-4a01-bc6f-d2b2990ee985/content>
20. Programa Nacional de Tamizaje Neonatal. Asta.cr [Internet] 2024 [citado el 2 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://tamizaje.asta.cr/>
21. Hospital Metropolitano. Muestreo de vellosidades coriónicas (CVS). Metropolitanocr [Internet] 2024 [citado el 2 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://metropolitanocr.staywellhealthlibrary.com/Spanish/RelatedItems/92,P09283>

